

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 19 février 2016

par

CLERC Betty

Née à Dijon le 1^{er} juillet 1989

LA BIOCOMPATIBILITE DES RESIDUS D'OXYDE D'ETHYLENE SUITE A LA
STERILISATION DE DISPOSITIFS MEDICAUX UTILISES EN SERVICE DE
PEDIATRIE ET DE NEONATALOGIE

JURY : **Mr Cyrille Andrès (Président)**
Mme Martine Deletraz (Directrice)
Mr Mathieu Guerriaud (Assesseur)

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 19 février 2016

par

CLERC Betty

Née à Dijon le 1^{er} juillet 1989

LA BIOCOMPATIBILITE DES RESIDUS D'OXYDE D'ETHYLENE SUITE A LA
STERILISATION DE DISPOSITIFS MEDICAUX UTILISES EN SERVICE DE
PEDIATRIE ET DE NEONATALOGIE

JURY :

- Mr Cyrille Andrès (Président)**
- Mme Martine Deletraz (Directrice)**
- Mr Mathieu Guerriaud (Assesseur)**

Liste du personnel enseignant 2015-2016



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie
ANNEE 2015/2016
Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TAN Kimny	Chimie thérapeutique
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOU Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire

Bactériologie

CRANSAC Amélie

Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent

MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves

SOLARI Marie-Alexandra

Note

La Faculté de Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Composition du jury : Mr Cyrille Andrès (Président)

Mme Martine Deletraz (Directrice)

Mr Mathieu Guerriaud (Assesseur)

Serment

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Remerciements et dédicaces

Je tiens à remercier tout d'abord Monsieur Cyrille Andrès (Maître de Conférences des Universités en Pharmacotechnie de l'UFR de Pharmacie de Dijon), Madame Martine Deletraz-Delporte (Maître de Conférences des Universités en Droit pharmaceutique de l'UFR de Pharmacie de Grenoble I) et Monsieur Mathieu Guerriaud (Docteur en pharmacie – Enseignant chercheur junior de l'UFR de Pharmacie de Dijon) pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir aidé pour mener à bien cette thèse.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenu lors de la rédaction et la préparation de la soutenance de thèse :

- Mon compagnon Quentin Cerny qui m'a toujours soutenu dans les moments de doute ou de réussite
- Mon papa qui a été mon plus grand exemple au niveau professionnel, sa détermination et sa réussite a été et reste un moteur dans ma vie
- Ma maman qui m'a soutenue pendant toute ma scolarité et qui a toujours été persuadée que je réussirai dans mes études
- Le reste de ma famille et celle de mon compagnon
- Mes anciennes collègues de l'UFR de Pharmacie de Dijon Jennifer Regnard, Priscilla Bonnamour et Dorian Hennequin
- Mes anciennes collègues de l'UFR de Pharmacie de l'IPIL Mélanie Weidemann et Camille Bernard
- Mes anciens collègues d'Astérie Emilie Beaume, Aurélia Corrigan, Florian Luciano, Maria et Luis Guedes
- Mes amis Stéphanie Robert, Camille Le Moal, David Testori, Lucie Zapata et Mattéo, Céline Chtepa, Alexandre Deplatière et Antonin, Antony Rupil, Nelly Rocher et Adam

Je tiens à remercier particulièrement une enseignante qui m'a fait comprendre qu'il faut poursuivre dans sa voie quelque soit les obstacles, Madame Bole-Richard du Lycée du Castel à Dijon. C'est en grande partie grâce à elle si j'ai réussi le concours de la première année de Pharmacie.

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ATNC	Agents transmissibles non conventionnels
CE	Communauté européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CEN	Comité Européen de Normalisation
CIRC	Centre international de recherche contre le cancer
CLP	Classification, labelling and packaging ou Classification, étiquetage et conditionnement
CMR	Cancérogénicité, mutagénicité et reprotoxicité
DGCCRF	Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes
DGS	Direction générale de la santé
DM	Dispositif(s) médical(aux)
DT	Documentation technique
EE	Exigences essentielles
EN	Norme homologuée européenne
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
GST T1	Glutathion S-transférase Thêta 1

Gy	Gray (unité utilisée pour la stérilisation par rayonnements gamma)
Hb	Hémoglobine
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
ISO	Norme homologuée international
LCT	Limite de contact tolérable
Marquage CE	Marquage Communauté Européenne
MCDA	Matériaux en contact avec des denrées alimentaires
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jacok
MEDDE	Ministère en charge de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie
NF	Norme homologuée française
OE	Oxyde d'éthylène
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals ou Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances
ROE	Résidus d'oxyde d'éthylène
TP	Type de Produits
UE	Union Européenne
UDI	Unique device identification
UU	Usage unique

Introduction

La plupart des DM à usage unique utilisés depuis quelques décennies dans les établissements de santé français sont stérilisés à l'OE pour des raisons d'efficacité et d'économie pour les industriels. Or, ce gaz bien connu depuis les années 1950 est considéré comme cancérigène et mutagène. Ces propriétés toxiques ont toujours posé des questions en termes de sécurité. Suite au scandale sanitaire de la fin de l'année 2011 qui impliquait des biberons et des tétines destinées aux nouveau-nés et aux nourrissons, la question du rapport bénéfices/risques de cette méthode de stérilisation s'est alors reposée.

Cette thèse a pour but de répondre à ces différentes questions :

- N'existe-t-il pas d'autres méthodes de stérilisation alternatives à l'OE?
- Cette méthode possède-t-elle toujours un rapport bénéfices/risques favorable, notamment pour les populations vulnérables comme les nouveau-nés et les nourrissons?
- Est-ce que la réglementation déjà existante pour encadrer cette méthode est suffisante pour protéger au mieux ces populations fragiles?

I. Les DM : définition, classification et mise sur le marché

1. Définition du DM

La définition du « dispositif médical » de l'Article Premier de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée relative aux dispositifs médicaux (1), qui est :

« dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins:

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *D'étude, de **remplacement** ou modification de l'anatomie ou d'un **processus physiologique**,*
- *maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Ainsi, dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, les DM utilisés seront en remplacement d'un processus physiologique comme l'allaitement. Il s'agit par exemple de biberons, tétines, téterelles (présentes dans les kits pour tire-lait), de nouettes (biberons prêt-à-l'emploi) qui pourront être à la frontière d'articles de puériculture. La distinction entre dispositif médical et article de puériculture se fera sur la finalité médicale du produit. Il s'agit également de sondes de nutrition, de couveuses, etc...

2. Classification des DM

Les DM sont classés en fonction du risque qu'ils représentent vis-à-vis du patient. Il existe quatre classes qui sont définies par des règles de classification décrites dans l'Annexe IX de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée. Les règles de classification dépendent de plusieurs critères qui sont :

- la durée d'utilisation du DM
 - temporaire
 - court-terme
 - long terme
- le caractère invasif ou non du DM
- la nature « active » ou non du DM : attention la définition du mot « actif » dans la Directive européenne 93/42/CEE modifiée est différente de celle utilisée dans le domaine du médicament (où le principe actif correspond aux molécules du médicament qui possède un effet thérapeutique). Ici le mot « actif » correspond à une source d'énergie (électrique ou autre) dont dépend le DM pour fonctionner. Par exemple, un DM actif peut être un pace-maker.

Sur les 18 règles de classification énoncées dans la Directive européenne 93/42/CEE modifiée, les 6 dernières règles sont particulières et ne concernent pas le caractère invasif et actif des DM (Cf Annexe 1).

C'est le fabricant qui établit la classe de son DM, l'organisme notifié (ON) peut cependant ne pas être d'accord avec cette classification. Dans ce cas, soit un consentement est trouvé entre ces deux acteurs, soit c'est l'autorité nationale dont relève l'ON qui émet la décision finale.

Par exemple, pour une mise sur le marché en France d'un DM, si le fabricant a choisi comme ON le LNE/GMed, l'ANSM sera alors l'autorité compétente en cas de litige entre les deux autres acteurs du circuit de mise sur le marché du DM.

3. Les acteurs du circuit des DM

Le circuit des DM fait intervenir différents acteurs qui ont chacun un rôle important et leurs propres responsabilités vis-à-vis du DM et de sa mise sur le marché. Il existe ainsi trois grands groupes d'acteurs dans le circuit des DM : les opérateurs économiques, les autorités compétentes et les organismes notifiés.

a. Les opérateurs économiques

Certains de ces acteurs sont décrits dans les définitions de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée comme le fabricant, l'importateur, le mandataire et le distributeur qui correspondent aux opérateurs économiques du circuit des DM.

Le fabricant est la personne physique ou morale qui fabrique, remet à neuf un DM, ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un DM et qui commercialise ce DM en son nom ou sa marque. Beaucoup de responsabilités reposent sur cet acteur économique car il est le pilier du circuit des DM. Par exemple, le DM se doit d'être conforme aux EE de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée tant en terme de conception qu'en terme de fabrication et le fabricant doit produire la Documentation Technique qui le justifiera. Le fabricant doit élaborer la déclaration de conformité et apposer le marquage CE sur ses propres DM. Le fabricant veille au Système Qualité en vue de maintenir la production conforme au fil du temps. Le fabricant veille également à la présence des informations à fournir avec le DM (notice, étiquetage, formations du personnel si besoin). Le fabricant établit une procédure concernant la collecte de données de façon systématique. Le fabricant coopère avec les autorités et doit leur transmettre l'identité de ses sous-traitants le cas échéant. Le fabricant est en charge de désigner un mandataire quand il n'est pas établi dans l'Union Européenne.

Le mandataire est pour sa part une personne physique ou morale établie dans l'UE et qui a reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant établi en dehors de l'UE pour agir en son nom aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées. Ces tâches sont donc décrites dans le mandat écrit et peuvent être par exemple la mise à disposition de l'autorité compétente de la DT, des déclarations de conformité et des documents complémentaires, le cas échéant. D'autres tâches peuvent être décrites comme la communication et la coopération avec les autorités compétentes, l'information au fabricant de matériovigilance. Le mandat correspond à un contrat et peut donc prendre fin dans certaines conditions, notamment lors du manquement du fabricant à ses obligations (car aucune délégation des obligations du fabricant n'est possible). Si le mandat prend fin de façon prématurée, le mandataire doit en informer les autorités compétentes et l'ON et exposer les raisons de son départ. Lors de la fin du mandat, les cas de matériovigilance traités pendant le mandat de l'ancien mandataire doivent être transmis soit au fabricant lui-même, soit au nouveau mandataire.

L'importateur est la personne physique ou morale établie dans l'UE qui met un DM provenant d'un pays tiers sur le marché de l'UE. Pour mettre sur le marché de l'UE ce DM, il doit s'acquitter de plusieurs tâches comme la vérification de la conformité des DM importés aux EE. Dans le cas où le DM à importer n'est pas conforme ou est risqué, c'est à l'importateur de le mettre en conformité et d'en informer les autorités compétentes. Avant la mise sur le marché, il doit veiller à ce que les fabricants aient appliqué la procédure d'évaluation de conformité, désigné un mandataire, établi la déclaration de conformité et la DT, apposé le marquage CE avec l'UDI quand cela est possible. Il doit

également veiller à ce que la déclaration de conformité, l'étiquetage et la notice d'utilisation soient conformes. Son identité et son adresse doivent apparaître sur le DM ou les documents qui l'accompagnent. Les conditions de transport et de stockage sont de son ressort. Il a en sa possession un exemplaire de la déclaration de conformité du DM. Enfin il informe le mandataire ou le fabricant en cas de plainte sur le DM.

Le distributeur est une personne physique ou morale qui fait partie de la chaîne d'approvisionnement autre que le fabricant ou l'importateur et qui met un DM à disposition sur le marché. Avant la mise sur le marché, le distributeur se doit de vérifier que les conditions suivantes sont bien respectées : marquage CE apposé sur le DM, présence des informations à fournir par le fabricant avec le DM. D'autres obligations du distributeur sont identiques à celles de l'importateur comme la mise en conformité du DM si besoin, le respect des conditions de transport et de stockage et l'information du mandataire ou du fabricant quand une plainte sur le DM est faite.

b. Les autorités compétentes et instances législatives

Pour la France, il y a trois niveaux hiérarchiques dans ce groupe d'acteur du circuit des DM. Chaque niveau a ses propres missions.

Au niveau européen, c'est la Commission européenne qui représente l'autorité et qui de ce fait rédige les directives et les règlements européens qui seront transposés en droit national dans chaque pays de l'UE pour les premières, et appliqués directement et totalement dans tous les pays de l'UE pour les seconds.

Au niveau national, il y a l'autorité compétente en matière de DM, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé). Elle aura en charge la médiation entre le fabricant et l'ON quand un désaccord intervient notamment dans la classification du DM (qui est à la charge du fabricant). Elle interviendra également dans la Surveillance des DM après commercialisation et devra répertorier les ON, les opérateurs économiques et aussi les DM mis sur le marché français. Par contre, l'ANSM n'interviendra pas dans la phase qui précède la mise sur le marché d'un DM.

C'est le Ministère de la Santé et le Parlement qui représentent les instances législatives au niveau national en France, c'est-à-dire qu'ils rédigent les textes de loi et les feront appliquer. Le représentant actuel du Ministère de la Santé est Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé depuis le 16 mai 2012 au sein du gouvernement de François Hollande.

4. Mise sur le marché des DM par un dossier de marquage CE

Pour mettre sur le marché européen un DM, le fabricant devra établir un dossier de marquage CE qui devra apporter les preuves de sa conformité aux exigences énoncées dans la Directive européenne 93/42/CEE modifiée relative aux DM. Pour cela, il devra au moins contenir les informations suivantes :

- la description du DM et son statut réglementaire
- l'état de l'art lors de la conception du DM (ce qui existe déjà sur le marché)
- le tableau des exigences essentielles (Cf Annexe 2)
- le dossier de gestion des risques (Cf Annexe 3)
- la liste des normes applicables au DM
- les données pré-cliniques (les études sur les animaux dont la biocompatibilité)
- les données cliniques – évidence clinique (les études sur les humains)
- les informations fournies par le fabricant (l'étiquetage, l'emballage et la notice d'utilisation)
- les cas particuliers, si besoin :
 - o incorporation de médicaments
 - o matières premières d'origine humaine ou animale
 - o stérilisation
 - o inter-compatibilité avec d'autres DM

Ces informations seront plus ou moins détaillées selon la classification du DM. Ce dossier de marquage CE devra être mis à disposition des autorités et de l'ON par les fabricants ou distributeurs, en cas de demande de ces derniers.

5. L'évaluation biologique des DM : des tests pour s'assurer de la sécurité et de la performance du DM

L'évaluation biologique entre dans la partie « Etudes pré-cliniques » du dossier de marquage CE. En effet, lors de la conception du DM, l'évaluation biologique est indispensable pour s'assurer de la sécurité du DM et de la performance attendue auprès du patient. C'est pourquoi l'évaluation biologique apparaît dans le tableau des EE dans les paragraphes 7.1, 7.2 et 7.3 (Cf Annexe 2).

De plus, cette évaluation entre dans le cadre de la gestion des risques, le but étant de faire pencher la balance bénéfiques/risques le plus possible vers les bénéfiques pour le patient. Pour normaliser les pratiques de cette évaluation, une série de normes a vu le jour et en détaille les méthodologies possibles pour mener l'évaluation biologique des DM, il s'agit de la série de normes ISO 10993 (parties 1 à 20). Ces normes rejoignent celle concernant la Gestion des risques, à savoir la norme NF EN ISO 14971 : 2013 (2).

Ces normes sont harmonisées, c'est-à-dire qu'elles sont le fruit d'un consensus européen obtenu au sein du CEN et qu'elles sont publiées au JOUE. Elles couvrent une ou plusieurs exigences de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée, et si elles sont appliquées il y a présomption de conformité avec les EE énoncées par la Directive européenne 93/42/CEE modifiée. Et si ces normes ne sont pas utilisées, le fabricant devra mettre en œuvre des solutions pour répondre aux EE de manière équivalente, tout en démontrant l'équivalence.

Pour effectuer une évaluation biologique sur des DM, il faut d'abord les classer en fonction de la nature et de la durée du contact avec le patient, comme le montre le tableau de l'Annexe C de la norme NF EN ISO 10993-1 : 2010 (3) (Cf Annexe 4).

Cette évaluation biologique concerne aussi bien les matériaux et additifs utilisés lors de la fabrication du DM ainsi que les résidus pouvant être apportés lors du conditionnement ou lors de la stérilisation du DM. Ce qui implique de conduire les tests sur des échantillons représentatifs du DM final qui sera utilisé sur un patient.

6. Les infections nosocomiales : une priorité de Santé Publique depuis les années 1980

Depuis les années 1980, la réglementation des DM et donc leur mise sur le marché s'est durcie pour assurer de plus en plus de sécurité aux patients comme aux utilisateurs de ces DM. Cette sécurité est passée par une lutte contre les infections nosocomiales en constante augmentation. Cette lutte s'est donc naturellement associée à un plus grand encadrement des pratiques de stérilisation et à une recommandation du gouvernement à passer à des DM à usage unique. Ceci a conduit à développer certaines méthodes de stérilisation de façon industrielle.

Parmi ces méthodes de stérilisation industrielles, certaines utilisent des produits appelés biocides comme la stérilisation à l'OE. Ces produits sont soumis à une réglementation particulière du fait de leur potentielle toxicité. La partie suivante décrira donc la définition réglementaire des biocides, leur réglementation au niveau européenne et quelques unes de ses particularités.

II. Les biocides

1. Réglementation et définition des biocides

La réglementation des biocides s'est d'abord appuyée sur la Directive 98/8/CE du 16 février 1998 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides (4) du fait de leur caractère toxique. Dans cette directive européenne, la définition des agents biocides est la suivante :

« toute substance ou tout mélange généré par des substances ou des mélanges qui ne relèvent pas eux-mêmes du premier tiret, destiné à être utilisé pour détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, pour en prévenir l'action ou pour les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique».

Cette directive autorise la mise sur le marché d'agents biocides qui ont démontré leur efficacité ainsi que leur innocuité pour la santé humaine et pour l'environnement. Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit donc être demandée par les entreprises le souhaitant et cette demande est soumise à une évaluation conduite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Si l'évaluation est favorable à la mise sur le marché de l'agent biocide, le ministère en charge de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie (MEDDE) délivre l'AMM. Seules les substances ou mélanges qui sont soit sur les listes positives, soit en cours d'évaluation peuvent faire l'objet d'une demande d'AMM.

Le Règlement n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012(5) entré en vigueur le 1er Septembre 2013 remplace cette directive, dans le but d'uniformiser les pratiques en Europe. Contrairement aux directives, ce texte est applicable en l'état, dans tous les pays de l'UE.

2. Applications dans le secteur médical

Un agent biocide utilisé dans le secteur médical permet de détruire les organismes pouvant être responsables d'infections nosocomiales, comme par exemple le formaldéhyde ou l'oxyde d'éthylène. Ils sont utilisés dans des procédés de stérilisation des dispositifs médicaux, qui seront détaillés plus tard dans les parties III.3.d et III.3.e.

3. Classification des biocides

Les biocides sont divisés en 22 types de produits (TP) différents, qui sont répartis en 4 grands groupes :

- Désinfectants :
 - TP1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine
 - TP2 : Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux
 - TP3 : Hygiène vétérinaire
 - TP4 : Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux
 - TP5 : Eau potable
- Produits de protection :
 - TP6 : Protection des produits pendant le stockage
 - TP7 : Produits de protection pour les pellicules
 - TP8 : Produits de protection du bois
 - TP9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
 - TP10 : Produits de protection des matériaux de construction

- TP11 : Produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication
- TP12 : Produits anti-biofilm
- TP13 : Produits de protection des fluides de travail ou de coupe
- Produits de lutte contre les espèces dites « nuisibles » :
 - TP14 : Rotenticides
 - TP15 : Avicides
 - TP16 : Molluscicides
 - TP17 : Piscicides
 - TP18 : Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes
 - TP19 et TP20 : Répulsifs et appâts
- Autres produits biocides :
 - TP21 : Produits antisalissure
 - TP22 : Fluides utilisés pour l’embaumement et la taxidermie

Il est intéressant de noter que le formaldéhyde et l’oxyde d’éthylène sont classés tous deux dans les TP2 comme le montre cet extrait du Règlement :

ANNEXE V	
TYPES DE PRODUITS BIOCIDES ET LEUR DESCRIPTION VISÉS À L'ARTICLE 2, PARAGRAPHE 1	
GROUPE 1: Désinfectants	
Ces types de produits ne comprennent pas les produits nettoyeurs qui ne sont pas destinés à avoir un effet biocide, notamment la lessive liquide, la lessive en poudre et les produits similaires.	
Type de produits 1: Hygiène humaine	
Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine, appliqués sur la peau humaine ou le cuir chevelu ou en contact avec celle-ci ou celui-ci, dans le but principal de désinfecter la peau ou le cuir chevelu.	
Type de produits 2: Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux	
Produits utilisés pour désinfecter les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux.	
Les lieux d'utilisation incluent notamment les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux, les systèmes de climatisation, ainsi que les murs et sols dans les lieux privés, publics et industriels et dans d'autres lieux d'activités professionnelles.	
Produits utilisés pour désinfecter l'air, les eaux non utilisées pour la consommation humaine ou animale, les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux et le sol.	
Produits utilisés comme produits algicides pour le traitement des piscines, des aquariums et des autres eaux, ainsi que pour le traitement curatif des matériaux de construction.	
Produits utilisés pour être incorporés dans les textiles, les tissus, les masques, les peintures et d'autres articles ou matériaux, afin de produire des articles traités possédant des propriétés désinfectantes.	
Type de produits 3: Hygiène vétérinaire	
Produits utilisés pour l'hygiène vétérinaire, tels que désinfectants, savons désinfectants, produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne.	
Produits utilisés pour désinfecter les matériaux et surfaces associés à l'hébergement ou au transport des animaux.	
Type de produits 4: Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux	
Produits utilisés pour désinfecter le matériel, les conteneurs, les ustensiles de consommation, les surfaces ou conduits utilisés pour la production, le transport, le stockage ou la consommation de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux (y compris l'eau potable) destinés aux hommes ou aux animaux.	
Produits utilisés pour l'imprégnation des matériaux susceptibles d'entrer en contact avec des denrées alimentaires.	
Type de produits 5: Eau potable	
Produits utilisés pour désinfecter l'eau potable destinée aux hommes et aux animaux.	

Figure 1 : extrait du Règlement n°528/2012 concernant la mise sur le marché des biocides

4. Un règlement qui exclut les matériaux en contact avec des denrées alimentaires (MCDA)

En effet, l’Article premier du Règlement n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 exclut de façon explicite l’utilisation des biocides de son champ d’application sur des “matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires” (point 2.j)). C’est d’ailleurs cette exclusion qui pose problème dans l’utilisation de la stérilisation à l’OE pour les biberons et les tétines, comme cela sera décrit ultérieurement.

La partie suivante va décrire la définition de la stérilisation, les différents micro-organismes impliqués dans les infections nosocomiales et ensuite les différentes méthodes de stérilisation utilisées dans le domaine des DM.

III. La stérilisation des DM

1. Définitions

La stérilisation est un procédé qui vise à réduire la population de micro-organismes à une probabilité de viabilité inférieure ou égale à 1 pour 10^6 (soit 1 micro-organisme viable pour 1 million). Ceci permettant d'atteindre un état de stérilité qui pourra être conservé à l'aide d'un conditionnement approprié, qualifié et validé.

Cependant, il faut savoir qu'on ne peut stériliser que si la surface est préalablement nettoyée. Des procédures de nettoyage/désinfection/stérilisation sont donc recommandées pour effectuer la stérilisation de façon efficace.

2. Les agents pathogènes

Les agents pathogènes sont répartis en différents types de micro-organismes :

a. Les bactéries

Ce sont des organismes microscopiques qui ont été découverts au XIXe siècle grâce aux travaux sur le processus de fermentation de Louis Pasteur. Elles se présentent sous différentes formes : sphériques (appelées coques, ex : Staphylocoques) ou en bâtonnets (appelées bacilles, ex : Lactobacillus). Leurs tailles varient de 0,5µm à 5µm en général. Deux grands groupes se différencient chez les bactéries selon la structure de leur paroi cellulaire : GRAM – (coloration de GRAM rose) qui ont une paroi fine et les GRAM + (coloration de GRAM violette) qui ont une paroi épaisse. Les bactéries peuvent être bénéfiques ou pathogènes pour l'Homme. Par exemple, le Lactobacillus permet la fermentation de nombreux produits laitiers, le Streptomyces permet la production d'antibiotiques. Par contre, le Staphylococcus aureus et le Pseudomonas aeruginosa sont responsables chaque année de nombreuses infections nosocomiales dans les établissements de santé. En effet, 1 patient sur 20 dans les établissements de santé est concerné par ce type d'infections, dont plus de la moitié sont dues à seulement 3 germes (comme montré dans le tableau suivant). Elles sont également responsables des biofilms qui rendent difficile le processus de stérilisation.

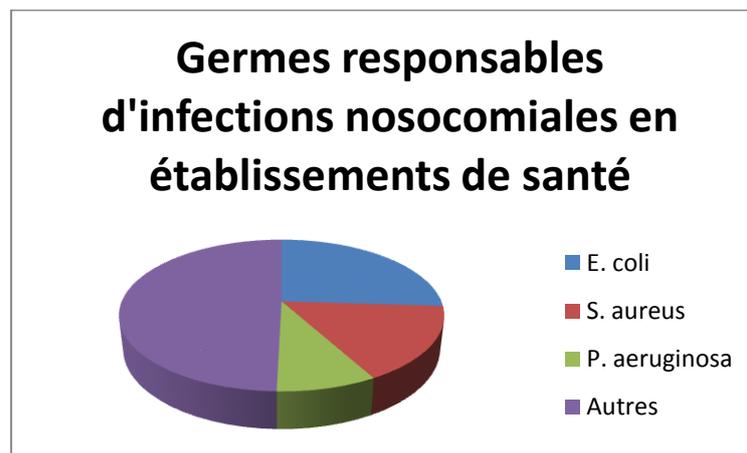


Figure 2 : Graphique représentant les principaux germes responsables d'infections nosocomiales dans les établissements de santé français (6)

b. Les virus

Ce sont des entités biologiques qui ont besoin d'un hôte pour pouvoir se développer et se dupliquer. Ils sont constitués de différentes parties : un acide nucléique, une capsidie et une enveloppe (facultative). Les virus ont généralement des tailles comprises entre 10 et 400 nm. Les virus peuvent être enveloppés ou nus, à ADN ou à ARN et avec une capsidie icosaédrique, hélicoïdale ou d'une autre forme. Les virus sont insensibles aux antibiotiques et ne sont que très peu responsables d'infections nosocomiales (0,4%).

c. Les levures et champignons

Ce sont des micromycètes, organisme unicellulaire (levure) et pluricellulaire (moisissure). Ils sont la plupart du temps utilisés dans l'agro-alimentaire (pour la fabrication d'alcools industriels et d'antibiotiques). Les levures sont en général de forme ovale et font de 6 à 10µm de long. Elles peuvent être responsables de candidoses chez des patients immunodéficients, dues à l'espèce Candida albicans. Les moisissures sont sous forme de mycelium et font généralement de 10µm à

quelques centimètres de diamètre. Les moisissures sont responsables de pathologies pulmonaires et peuvent être à l'origine dans de rares cas d'infections nosocomiales chez des patients vulnérables.

d. Les ATNC

Ils sont également appelés « prions » et correspondent à une conformation anormale de protéines physiologiquement présentes chez les espèces animales et humaines, la protéine PrP^c. Cette conformation anormale, la protéine PrP^{sc}, entraîne la transformation de la protéine physiologique en une forme pathologique (PrP^{sc} pour la résistance ou PrP^{sc}) ayant la propriété de s'accumuler dans le système nerveux central et de créer des lésions irréversibles conduisant à la démence et à la mort. Les ATNC sont en effet responsables d'Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) telles que la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ou le Kuru.

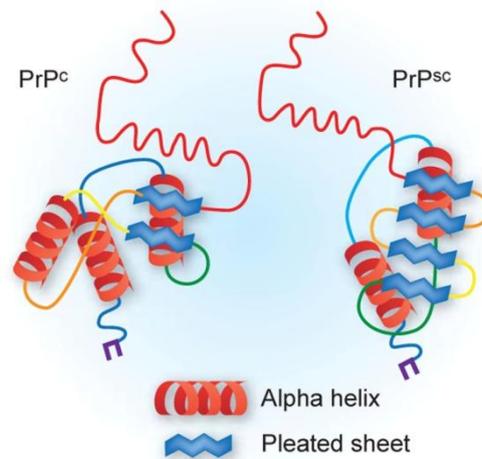


Figure 3 : Conformations spatiales des protéines prions PrP^c et PrP^{sc}

Ces ATNC sont très difficilement inactivables, et ce avec la plupart des méthodes de stérilisation existantes. Il faudra donc bien nettoyer les surfaces à traiter par :

- Soit un bain d'hypochlorite de sodium à 2% de chlore actif, pendant 2 heures ;
- Soit un bain de soude normale, pendant 1 heure.

Et ensuite utiliser la méthode de stérilisation par autoclave (ou stérilisation par la chaleur humide) avec un cycle particulier (118°C pendant 34 minutes). L'association d'un des deux procédés de nettoyage précédemment décrits avec le cycle particulier d'autoclavage permettrait une stérilisation efficace pour réduire au maximum la contamination par des ATNC.

Le niveau de risque infectieux dépend principalement de l'invasivité de l'acte chirurgical et des tissus/fluides concernés.

Localisation anatomique des tissus humains	EST humaines	
	v-MCJ	Autres EST humaines
Système nerveux central (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
Liquide céphalo-rachidien	S	S
Oeil		
Rétine/Nerf optique	H	H
Cornée	NT	B
Ganglion spinal	H	H
Ganglion trijumeau	H	H
Dure-mère	H	H
Muqueuse nasale olfactive	NT	H
Muqueuse nasale (hors muqueuse olfactive)	NT	S
Nerfs périphériques	B	B
Formations lymphoïdes organisées		
Rate	B	B
Ganglions lymphatiques	B	B
Amygdale	B	B
Appendice	B	S
Thymus	B	NT
Jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
Sang, leucocytes et plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

NB : En ce qui concerne les tissus animaux, seuls ceux des bovins ont été incriminés dans la transmission de la v-MCJ à l'homme.
 Pour connaître l'infectiosité des différents tissus animaux, se référer aux tableaux établis par l'OMS et régulièrement actualisés (lien vers document OMS2010).

Figure 4 : Tableau des risques infectieux liés aux ATNC en fonction des tissus/fluides humains (7)

3. Les différents modes de stérilisation des DM (8)

a. La chaleur sèche ou Four Poupinel

Cette méthode de stérilisation a été mise au point à la fin du XIXe siècle par un chirurgien, le Docteur Poupinel. Elle repose sur un principe simple : la chaleur sèche. Le phénomène détruisant les micro-organismes est une réaction d'oxydation entre l'air chaud du four et les protéines des micro-organismes. Elle est proscrite à ce jour mais elle fut utilisée pendant de nombreuses années dans les établissements de santé. En effet, cette méthode est simple à mettre en œuvre mais a très vite démontré un manque d'efficacité évident notamment car elle n'empêche pas la sporulation des bactéries et peut détériorer les matériaux vu les fortes températures qu'il faut atteindre.

Le matériel utilisé était un Four Poupinel ou Four Pasteur, qui était paramétré pour effectuer un de ces deux cycles suivants :

- 180°C pendant 30 minutes
- 160°C pendant 2 heures

b. La chaleur humide sous pression ou l'autoclave

Cette méthode de stérilisation est brevetée depuis 1852 par Raymond Chevallier-Appert sous le nom « d'autoclave avec manomètre spécial », qui est l'ancêtre de l'autoclave utilisé de nos jours. Son principe repose sur la stérilisation par la vapeur d'eau sous pression. L'humidité et la chaleur vont ainsi agir sur les micro-organismes en effectuant des hydrolyses partielles sur leurs parois, ce qui entraînera la destruction des micro-organismes.

Les deux paramètres pris en compte dans cette méthode sont identiques à ceux de la méthode de stérilisation par la chaleur sèche, à savoir la température et la durée du cycle. Deux cycles sont possibles :

- 125°C pendant 15 à 30 minutes
- 134°C pendant 18 minutes (permet de détruire les ATNC)

Ce mode de stérilisation est la méthode recommandée dès que les matériaux le permettent car la vapeur d'eau ne présente aucune toxicité contrairement à d'autres modes de stérilisation et montre une bonne efficacité vis-à-vis de la plupart des micro-organismes. Cependant, on ne peut pas l'utiliser sur tous les matériaux, certains ne résistent pas aux fortes températures utilisées lors des cycles d'autoclavage.

C'est d'ailleurs pour cela que d'autres méthodes de stérilisation ont vu le jour et sont encore aujourd'hui beaucoup utilisées. En effet, les DM à usage unique sont souvent fabriqués avec des matériaux thermosensibles comme les polymères.

c. Les radiations ionisantes

Les radiations pourront selon leurs sources, émettre des rayonnements différents :

- Les rayons gamma : avec une source radioactive au Cobalt 60
- Les rayons bêta : avec un « canon à électrons » qui accélère les électrons

Le principe de la radiostérilisation repose sur le bombardement d'électrons qui vont interagir avec la chaîne d'ADN des micro-organismes et qui vont entraîner des ruptures en son sein, puis sa destruction.

L'unité utilisée pour décrire la dose de radiations ionisantes reçue par la matière est le Gray (Gy), soit $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J (énergie) / kg}$. Et on considère qu'une dose de 10 kGy permettra seulement une désinfection du DM et qu'une dose de 25 kGy permettra une stérilisation efficace.

Cette méthode a l'avantage de ne pas laisser de résidus toxiques sur les DM, les radiations étant dangereuses pour l'homme à l'instant t et non pas a posteriori. Cependant les radiations peuvent détériorer les matières plastiques et conduire à la formation de radicaux libres. Attention donc aux contenants qui pourraient relarguer ces radicaux libres et pourraient provoquer l'oxydation de protéines au contact du patient.

Elle demande également des installations coûteuses (initialement ou en maintenance) et demande des mesures de précautions importantes vis-à-vis de la sécurité du personnel (par exemple les tenues du personnel en plomb lors des opérations de nettoyage de la cuve ou de maintenance). En effet, le Cobalt 60 est une source qui émet des rayonnements de façon permanente et a une demi-vie de 5,67 ans. Il faudra donc changer la source tous les 5 ans pour s'assurer de l'efficacité de la stérilisation.

d. **L'oxyde d'éthylène (OE)**

Sa première synthèse date de 1859 par Charles Adolphe Wurtz. Il fut ensuite utilisé lors de la Première Guerre Mondiale pour fabriquer de l'éthylène glycol ainsi que le gaz moutarde (ou Ypérite) comme arme chimique. En 1933, l'Institut Pasteur découvre les propriétés bactéricides et fongicides de l'OE. Ces propriétés proviennent du mécanisme de fixation de la molécule d'OE sur les groupements « amine » des acides aminés et des protéines qui sont présentes dans les parois bactériennes. La paroi étant détruite, les bactéries sont lysées. Le gros avantage de cette méthode reste la stérilisation à basse température, ce qui permet donc de stériliser des matériaux thermosensibles et ne supportant pas les radiations ionisantes. Par contre, cette méthode présente plusieurs inconvénients. Le premier est son caractère instable en présence d'oxygène et d'air (explosif quand il y a plus de 3% d'OE dans l'air). Le deuxième est sa toxicité à court et long terme notamment par ingestion ou inhalation. Cette méthode de stérilisation fait donc l'objet d'une réglementation stricte quant à son utilisation.

Cette méthode compte plusieurs étapes :

- **La phase de pré-conditionnement (avant le cycle de stérilisation)** : la « charge » de produits à stériliser est placée dans des conditions de température et d'humidité relative. Cette phase permet de préparer la « charge », en dehors de la cellule de stérilisation.
- **La phase de conditionnement** : après l'entrée dans la cellule de stérilisation, la « charge » est placée dans les conditions optimales pour induire la réaction d'alkylation. Cette réaction a lieu lors de la phase suivante : l'exposition à l'OE.
- **La phase d'exposition à l'OE** : c'est-à-dire la phase de stérilisation proprement dite, elle se déroule dans la cellule de stérilisation.
- **La phase de rinçage** : elle permet d'enlever l'OE de la cellule de stérilisation.

- **La phase de dégazage ou d'aération (après le cycle de stérilisation)** : il s'agit d'une chambre d'aération chauffée placée en dehors de la cellule de stérilisation qui permet de diminuer les taux de ROE. Ces taux sont temps-dépendants, donc plus la « charge » passera du temps dans cette chambre après le cycle de stérilisation, moins de ROE resteront sur celle-ci.

La phase de dégazage est très importante car c'est elle qui permettra l'élimination du maximum de résidus d'oxyde d'éthylène.

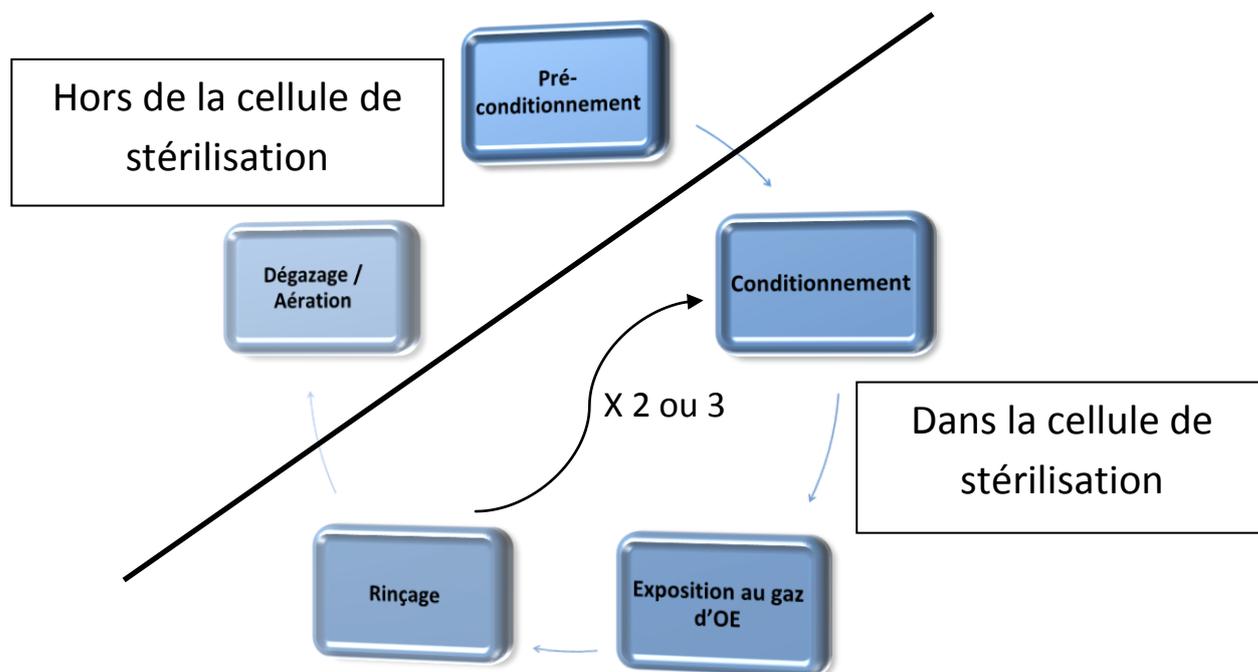


Figure 5 : Les différentes phases du processus de stérilisation à l'OE

e. Le formaldéhyde

Sa formule chimique est H-CHO. Il possède une action bactéricide identique à celle de l'OE. Le procédé de stérilisation se déroule de la même façon que celui de l'OE avec une étuve où l'aldéhyde est administré sous forme gazeuse et à basse température. Il présente un avantage par rapport à l'OE, c'est l'absence de résidus toxiques après la stérilisation : ce qui évite des cycles de désorption. Par contre, il n'est pas utilisé en France pour la stérilisation des DM, notamment car il est considéré comme inefficace sur les ATNC.

Face au paradoxe que représente l'OE, la partie suivante de ce document va reprendre et détailler les propriétés et le métabolisme de cet agent biocide. Ensuite, seront expliquées les différentes classifications de l'OE depuis qu'il existe et les faits marquants concernant son utilisation comme mode de stérilisation.

IV. L'OE : une méthode de stérilisation qui a fait couler beaucoup d'encre

1. Propriétés de l'OE (9)

a. Propriétés physico-chimiques de l'OE

Sa formule chimique est C_2H_4O . Il est également couramment appelé 1,2-Epoxyéthane ou encore Oxirane.

A température et pression ambiante, l'OE est un gaz incolore, plus lourd que l'air. Il émet une odeur éthérée douceâtre (comme une odeur de pommes talées), qui est détectable à de faibles concentrations dans l'air (300 ppm). L'OE est soluble en toutes proportions dans l'eau, l'éthanol, les éthers et la plupart des solvants organiques. L'OE est un composé extrêmement réactif et instable en cas de contamination par d'autres substances telles que des acides ou des bases par exemple.

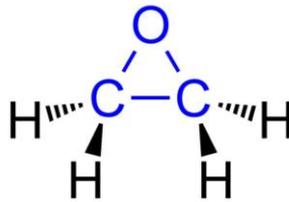


Figure 6 : Formule développée de la molécule d'OE

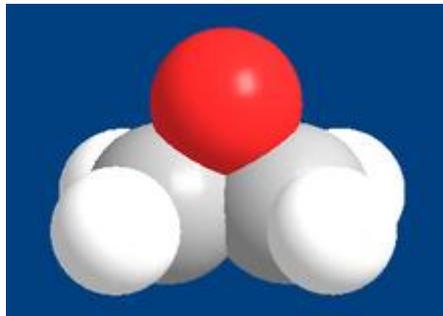


Figure 7 : Représentation en 3D de la molécule d'OE

b. Propriétés toxiques aiguës et subaiguës de l'OE

Lors de l'inhalation, même brève, de fortes concentrations, l'OE sera irritant pour les yeux, la voie respiratoire, la voie digestive et aura des effets au niveau neurologique. Ces effets toxiques sont d'apparition rapide. L'OE liquide ou aqueux provoque pour sa part des brûlures de façon retardée. Des hémolyses ont été rapportées sur des patients dont les DM avaient été mal dégazés lors de la dernière phase de stérilisation à l'OE.

Pour des expositions prolongées à de fortes concentrations d'OE, des neuropathies sensitivo-motrices ont été observées.

Lors de l'exposition à l'OE pendant des opérations de stérilisation, des cataractes peuvent survenir même à faibles doses.

c. Propriétés cancérogènes de l'OE

Dans certaines études menées sur des personnes exposées à l'OE lors d'opérations de stérilisation en milieu hospitalier, un nombre important de leucémies lymphocytaires et de lymphomes non Hodgkiniens a été identifié. D'autres études menées en milieu industriel ont démontré pour les deux tiers (4 études sur 6) un nombre important de cancers lymphocytaires et hématopoïétiques. Ces études comportent cependant plusieurs limites, à savoir l'exposition concomitante à d'autres substances cancérogènes et de plus, ces études sont construites sur une méthodologie rétrospective, ce qui signifie que le niveau d'exposition à l'OE a pu être diminué depuis ces études. Une étude suédoise a également relevé une augmentation du nombre de cancers de l'estomac.

d. Propriétés mutagènes de l'OE

La génotoxicité de l'OE est due à ses propriétés alkylantes avec les protéines, il forme en effet des adduits (par exemple avec l'Hb présentes dans sur les globules rouges sanguins). Il n'existe pas de proportionnalité entre le nombre d'anomalies génétiques et l'intensité de l'exposition à l'OE. Par contre, il est possible de déterminer le degré d'exposition professionnelle à l'OE en fonction de la concentration en adduits d'Hb présents dans le sang, grâce à ses propriétés alkylantes énoncées ci-dessus.

e. Propriétés reprotoxiques de l'OE

Certaines études ont été menées et ont montré des résultats divers (prématurité, allongement de la grossesse) mais ces études sont limitées. D'autres études ne montrent, au contraire, aucun résultat significatif sur les fonctions reproductrices. Il serait en effet possible que l'OE ait des effets sur la reproduction mais avec des expositions très importantes (telles que des pics de pollution à l'OE).

2. Métabolisme de l'OE

Voici illustré par la figure suivante, le métabolisme le plus probable de l'OE chez l'espèce humaine.

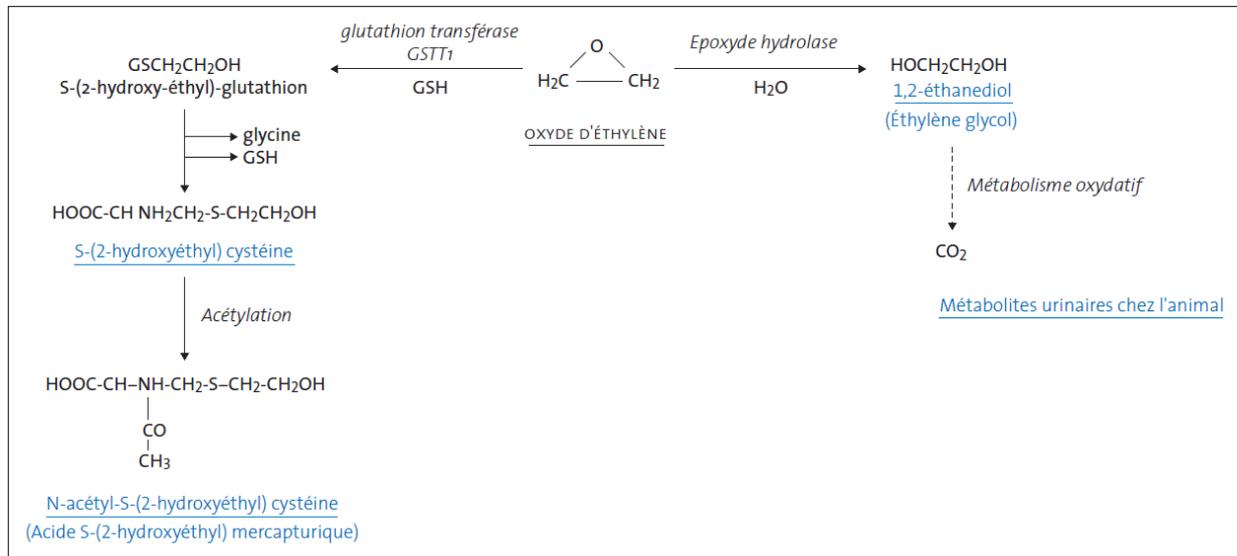


Figure 8 : Métabolisme probable de l'OE chez l'espèce humaine(10)

L'OE est absorbé par inhalation ou ingestion, il est ensuite largement distribué dans l'organisme (lors de la publication de la fiche toxicologique de l'OE par l'INRS en 2012, aucune donnée précise n'est donnée quant aux tissus concernés par sa distribution chez l'espèce humaine). Dans les tissus, il sera transformé par hydrolyse ou conjugaison et éliminé principalement dans l'urine. Dans le sang, il forme des adduits avec l'Hb dont la mesure peut servir d'indicateur biologique d'exposition.

L'OE est absorbé en grande partie par inhalation avec une rétention alvéolaire moyenne de 75% de la concentration ambiante en OE. Aussi absorbé par ingestion via le tractus gastro-intestinal, il est ensuite largement distribué dans le corps humain, même si lors de la publication de la fiche toxicologique sur l'OE de l'INRS en 2012, aucune donnée concernant la distribution dans le corps humain n'existait encore (seules les études sur animaux nous donnaient une idée des organes concernés). La détoxification de l'OE s'effectue par deux voies principales : soit l'hydrolyse par l'époxyde hydrolase, soit la conjugaison avec le glutathion. Les enzymes impliqués dans ces réactions sont polymorphes chez l'humain, notamment la Glutathion Transférase (GST T1) dans la réaction de conjugaison au glutathion, ce qui rend l'activité de cet enzyme variable selon les individus. L'élimination des métabolites de l'OE se fait principalement par la voie urinaire. La formation d'adduits par conjugaison avec des protéines peut se faire dans tous les organes et les adduits à l'hémoglobine dans le sang permettent ainsi de déterminer indirectement l'exposition à l'OE dans les quatre mois précédant la prise de sang.

3. Différentes classifications de l'OE

En 1967, une classification CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique) selon la Directive 67/548/CEE concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (11) est établie et contient déjà l'OE décrit comme un gaz facilement inflammable et toxique : il entre dans les catégories 2 pour la cancérogénicité et la mutagénicité.

Cette directive a ensuite été modifiée puis abrogée depuis le 1^{er} juin 2015 par la Directive européenne 2006/121/CEE (12) qui permet de l'adapter au règlement européen n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions applicables à ces substances (13) ou communément appelé REACH. Dans celle-ci, l'OE est décrit comme cancérogène et mutagène de classe 1B, ainsi que comme un irritant pour la peau et les yeux.

Dans le même temps, depuis 1994 le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) a classé l'OE comme cancérogène avéré chez l'Homme (classe 1).

4. Des dates importantes dans l'histoire de la stérilisation à l'OE

a. La circulaire du 7 décembre 1979

Premières applications de l'OE :

Depuis sa découverte en 1859 par Charles Adolphe Wurtz, il fut d'abord très utilisé lors de la première Guerre Mondiale comme précurseur de l'éthylène glycol (un réfrigérant) et de l'Ypérite ou gaz moutarde (une arme chimique très irritante pour les muqueuses).

Il est ensuite rapidement démontré que l'OE est une méthode de stérilisation efficace pour les instruments médicaux, aux alentours des années 1940-1950. Cette méthode de stérilisation est dès lors largement utilisée dans les établissements de santé en France des années 1950 jusqu'en 1970 sans réglementation ni précautions particulières.

C'est à partir des années 1960 que l'OE a commencé à être étudié pour sa probable cancérogénicité.

Etudes épidémiologiques sur une cohorte de professionnels exposés au gaz d'OE :

Ce sont des études épidémiologiques suédoises commencées en 1968 qui tire une première sonnette d'alarme quant à la génotoxicité probable de l'OE. Ces études comparent l'incidence de cancers chez des travailleurs exposés à l'OE versus des travailleurs non exposés à l'OE (14).

Après 10 ans d'étude les résultats tendent bien à démontrer une cancérogénicité et une génotoxicité de l'OE, qui augmenteraient notamment les cancers hématopoïétiques et lymphatiques.

Des années plus tard, ces résultats seront critiqués du fait que les travailleurs exposés à l'OE étaient dans le même temps exposés à d'autres substances potentiellement cancérogènes, ce qui pouvait biaiser les résultats obtenus.

Des incidents rapportés dans différents pays :

Durant les années 1970, des incidents dans différents pays concernant l'utilisation de l'OE comme agent stérilisant dans les établissements de santé ont été rapportés. Ainsi, dans des sites de production en Allemagne, Grande-Bretagne, Italie et Suède des cas de cancers sont rapportés chez des travailleurs exposés à l'OE.

Travail du ministère de la santé sur une limitation de l'usage de l'OE :

C'est ainsi que pendant les années 1970, la Ministre de la Santé, Simone Veil, va rédiger une circulaire limitant l'usage de l'OE et qui rappellera les dangers « inhérents à l'usage de ce gaz » surtout en ce qui concerne les « sondes, tubes et tous ustensiles en caoutchouc et matières plastiques » car ils peuvent causer des troubles « évoluant vers la mort » chez les patients exposés.

C'est son successeur au ministère de la Santé, Jacques Barrot, qui reprendra ce dossier à son arrivée en juillet 1979 et qui signera la circulaire le 7 décembre 1979 (15) (Cf Annexe 5). Cette circulaire représente ainsi la première « brique réglementaire » qui viendra poser les « fondations » de la réglementation française concernant l'OE comme méthode de stérilisation des DM.

Suite à cette circulaire et à l'essor de la lutte contre les infections nosocomiales en 1980 dans les établissements de santé français, la stérilisation par OE est assez rapidement abandonnée à l'hôpital.

Elle va cependant se développer dans le même temps au niveau industriel, les établissements de santé devant privilégier les DM à usage unique et leur impossibilité à les stériliser sur place, ils délègueront la stérilisation de ceux-ci aux fabricants. Les fabricants industriels ont alors plusieurs méthodes de stérilisation possibles pour les matières plastiques, mais la plus efficace reste l'OE, c'est cette méthode qui sera privilégiée par les industriels.

b. La classification du CIRC en 1994

Suite aux données épidémiologiques des études menées dans les années 1970-1980 et des données animales concernant la toxicité de l'OE, le CIRC décide en 1994 de classer cette substance comme cancérigène avéré pour l'Homme (classe 1 soit la classe la plus élevée). En effet, la classification du CIRC distingue 5 groupes d'agents selon leur degré d'indication de cancérigénicité pour l'Homme. Ces 5 classes sont :

- Classe 1 : agents cancérigènes avérés/certains pour l'Homme
- Classe 2A : agents probablement cancérigènes pour l'Homme
- Classe 2B : agents peut-être cancérigènes pour l'Homme
- Classe 3 : agents inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'Homme
- Classe 4 : agents probablement pas cancérigènes pour l'Homme

5. L'élaboration de la norme ISO 10993-7 relatives aux ROE en 1996

Cette partie de la série de normes ISO 10993 « spécifie les limites admissibles des ROE et de chlorhydrate d'éthylène pour des DM individuels stérilisés à l'OE, les modes opératoires pour le mesurage de l'OE et du chlorhydrate d'éthylène et les méthodes de mesure en vue de déterminer leur conformité et de procéder à leur libération. ».

Elle définit également la classification appliquée aux DM stérilisés à l'OE en fonction de la durée et de la nature du contact avec le patient (Cf Figures 9 à 11). Les DM doivent donc être classés dans l'une des trois catégories d'exposition suivantes, conformément au paragraphe 5.3 de l'ISO 10993-1 : 2010 (Cf Annexe 6).

Contact avec surfaces

Peau intacte



Ex : électrodes

Muqueuse intacte



Ex : lentilles de contacts

Surface lésée ou endommagée



Ex : pansements occlusifs

Figure 9 : Exemples de DM qui entrent en contact avec des surfaces selon l'ISO 10993-1 (16)

Contact avec extérieur

Indirect sanguin



Ex : nécessaires pour perfusion

Tissus, os, dentine



Ex : agrafes cutanées

Circulation sanguine



Ex : dialyseurs

Figure 10 : Exemples de DM qui entrent en contact avec l'extérieur selon l'ISO 10993-1 (17)

Implantables

Contact principal avec l'os



Ex : prothèse de hanche

Contact principal avec tissus et fluides tissulaires



Ex : prothèses mammaires

Contact principal avec sang



Ex : endoprothèse coronaire (stent)

Figure 11 : Exemples de DM implantables selon l'ISO 10993-1: 2010 (17)

Ces 3 catégories d'exposition associées aux différentes durées d'exposition permettent de déterminer quels tests d'évaluation biologique doivent être menés sur les DM (Cf Annexe 4).

Les limites admissibles fixées lors de cette première version de la norme ISO 10993-7 : 1996 ont évolué lors de la deuxième version éditée en 2008 (17). Le tableau suivant récapitule les limites admissibles fixées dans les deux versions de cette norme :

	Exposition limitée < 24h (mg / 24h)	Exposition prolongée > 24h et < 30j (mg / 30j)	Exposition permanente > 30j (g / vie)
En 1996	20	60	2,5
En 2008	4	60	2,5
Calcul de la différence entre 1996 et 2008	16	0	0

Figure 12 : Tableau récapitulatif des limites admissibles en ROE fixées dans les 2 versions de l'ISO 10993-7 : 1996

V. Les DM stérilisés à l'OE en pédiatrie et néonatalogie

1. Les DM couramment utilisés en pédiatrie et en néonatalogie

Les DM les plus couramment utilisés et qui peuvent être stérilisés avec de l'OE sont décrits de la façon suivante : leurs définitions et applications ainsi que leur classification. Il s'agit de tire-lait, biberons, tétines, kits d'allaitement, nouettes, cathéters, canules, prolongateurs, seringues et sondes naso-gastriques d'alimentation pédiatrique, adaptés à la population pédiatrique voire néonatale.

a. Tire-lait

Définition

Un tire-lait est un appareil pour recueillir par aspiration le lait du sein de la mère.

Il est souvent composé de plusieurs parties telles que la pompe (manuelle ou électrique), le réservoir qui servira de biberon une fois le lait récolté (sur lequel on adaptera une tétine) et l'embout en plastique.



Figure 13 : Tire-lait automatique Kitett de DTF (18)

Ce dispositif demande un nettoyage minutieux avant utilisation, mais la stérilisation n'est pas utile à l'exception des nouveau-nés ou nourrissons qui sont immunodéprimés.

Applications

- Pour les mères qui reprennent une activité mais qui veulent continuer à allaiter (ce dispositif permet de tirer leur lait et de le remettre à une assistante maternelle ou aux pères qui le donneront à l'enfant en leur absence).
- Pour stimuler la lactation pour celles qui manquent de lait
- Il existe des banques de lait maternel (lactarium), auxquelles les femmes peuvent donner un surplus de lait afin de nourrir des enfants prématurés, ou ceux pour lesquels la mère ne peut fournir son propre lait.

- En cas de pathologies d'engorgement du sein (notamment en période de sevrage), il permet de soulager la mère.

Dans les trois premières applications, le tire-lait n'est pas considéré comme un DM car il répond à la définition d'un article de puériculture, qui a pour but principal de nourrir le nouveau-né.

Dans la quatrième et dernière application, le tire-lait est considéré comme un DM car il permet de soulager une pathologie de la mère allaitante.

Or si le tire-lait peut avoir deux statuts, il prend le statut le plus sévère, donc il prend le statut de DM.

Classification

Dans le cas d'un tire-lait considéré comme un DM, c'est la règle 2 de l'Annexe IX de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée qui s'applique :

« Règle 2 : **Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la classe IIa :**

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure,
- **s'ils sont destinés à être utilisés pour le stockage ou la canalisation du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.** Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I. »

b. Biberons

Définition et application

Le biberon est un flacon en verre ou en plastique gradué, muni d'une tétine, servant pour l'allaitement artificiel des nouveau-nés.



Figure 14 : Biberon Nutricair de Cair LGL (19)

Tout comme pour le tire-lait, sa classification comme DM n'est utile que pour l'alimentation de nouveau-nés et de nourrissons immunodéprimés. Sinon il entre dans la définition des articles de puériculture.

Lorsque les populations cibles ne sont pas distinguées dans les indications revendiquées par les fabricants, le biberon peut avoir deux statuts. Dans ce cas de figure, comme pour le tire-lait, le biberon prend le statut de DM.

Classification

Sa classification est identique à celle du tire-lait, à savoir un DM de classe IIa selon la règle 2 de l'Annexe IX de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée.

c. Tétines

Définition et application

La tétine est une pièce de caoutchouc percée d'une fente, qu'on adapte à un biberon, pour faire téter un nourrisson. Elle peut également être fabriquée avec de la silicone.

Elle est composée de deux parties qui sont : la tétierelle (la partie souple qui entre dans la bouche) et la collerette (qui reste à l'extérieur contre les lèvres du nouveau-né ou du nourrisson).



Figure 15 : Tétine Nutricair de Cair LGL (20)

La tétine peut avoir deux statuts selon le celui du biberon qu'elle accompagne. A savoir, si le biberon est un article de puériculture, la tétine sera aussi un article de puériculture. Et si le biberon est un DM (qui permet l'alimentation des nouveau-nés et des nourrissons immunodéprimés), la tétine sera classée comme un DM par accessoire.

Lorsque les populations cibles ne sont pas distinguées dans les indications revendiquées par les fabricants, elle prend le statut le plus sévère : celui du DM par accessoire dans ce cas-là.

Classification

Sa classification répond à la définition du DM par « accessoire » définie par la Directive européenne 93/42/CEE modifiée comme :

« tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif ».

d. Kits d'allaitement

Définition et application

Les kits d'allaitement contiennent un tire-lait et les accessoires nécessaires pour extraire le lait du sein de la mère allaitante, comme des téterelles souples, des bouts de sein, des biberons d'avance et des tubes de raccordement.



Figure 16 : Kit d'allaitement MAM (20)

Ils permettent l'allaitement artificiel des nouveau-nés tout comme leurs composants.

Lorsque les populations cibles ne sont pas distinguées dans les indications revendiquées par les fabricants, ils prennent le statut le plus sévère : celui du DM par accessoire dans ce cas-là.

Classification

Ils répondent à la même définition du DM par « accessoire » que la tétine, selon la Directive européenne 93/42/CEE modifiée.

e. Nourettes

Définition et application

Les nourettes sont des petits biberons préremplis à usage unique destinés à l'alimentation de nouveau-nés.

Il suffit d'enlever l'opercule et de placer une tétine à usage unique sur le petit biberon avant de le donner à boire au nouveau-né, comme le montre le petit film de mpedia.fr de 2014(21) dont est extraite la photo de la Figure 17.

Ce type de biberon prêt-à-l'emploi n'est disponible que dans les maternités françaises et n'est le plus généralement pas stérilisé à l'OE.



Figure 17 : Exemple de nourette

Classification

Les nourettes sont classées comme des articles de puériculture et non pas comme des DM et servent d'« appât » marketing aux industries agro-alimentaires spécialisées dans la nutrition des jeunes enfants. En effet, les mamans qui sortent de la maternité sont prédisposées à continuer avec la même marque que les nourettes utilisées à la maternité.

f. Cathéters

Définition

Le cathéter est un dispositif médical consistant en un tube, de largeur et de souplesse variables, et fabriqué en différentes matières selon les modèles ou les usages pour lesquels ils sont destinés. Le cathéter est destiné à être inséré dans la lumière d'une cavité du corps ou d'un vaisseau sanguin et permet le drainage ou l'infusion de liquides, ou encore un accès pour d'autres DM.

Les cathéters sont très souvent utilisés, notamment en soins intensifs dans les services de pédiatrie et néonatalogie.

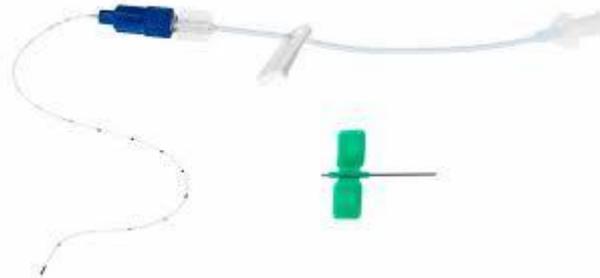


Figure 18 : Cathéter de Vygon (22)

Classification

La classification du cathéter va dépendre de la localisation du cathéter et de la durée de contact avec le patient. Celle-ci ira donc de la classe IIa à la classe III (quand il y a un contact avec le système nerveux central), selon les règles 6 et 7 de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée :

« **Règle 6** : Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils font partie de la classe I,
- **s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III,**
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que le mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Règle 7 : Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa, sauf s'ils sont destinés:

- spécifiquement à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- spécifiquement à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III ou
- à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb ou
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III ou
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe IIb. »

g. Canules

Définition et applications

Une canule est un petit tube en métal, en matière plastique ou en caoutchouc permettant le passage d'air ou de liquide à travers un orifice, naturel ou chirurgical.



Figure 19 : Canule de réinjection aortique pédiatrique de SofraMédical (23)

De nombreuses applications sont possibles avec ce type de DM, dont sont issus les deux exemples qui suivent :

- Canules pour trachéotomie (en cas de détresse respiratoire)
- Canules pour chirurgie cardiaque (en cas de circulation extra-corporelle)

Classification

La classification des canules pédiatriques de la classe IIb à la classe III va dépendre principalement de son indication, et ensuite de la durée de contact avec le patient selon les règles 6 à 8 de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée. Les **règles 6 et 7** ont été énoncées précédemment (lors de la classification des cathéters pédiatriques) et la règle 8 est celle qui suit :

« **Règle 8** : Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

- à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe IIa,
- à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III. »

h. Prolongateurs

Définition et applications

Les prolongateurs sont des tubulures, en matières plastiques, de longueurs variables, équipées à chaque extrémité d'une connexion normalisée.

Les prolongateurs peuvent être équipés de tubulures, de robinets (multi-voies), d'une rampe, d'un régulateur de débit et de valves (unidirectionnelles, bi-directionnelles, anti-retour). Certains peuvent être opaques aux rayonnements UV.

On se sert de prolongateurs lors des soins intensifs par exemple, car le patient va recevoir de nombreux traitements par la voie sanguine, à différents moments de la journée. Dans ce cas, il apparaît indispensable d'avoir recours à un seul point d'injection et à avoir du matériel médical permettant l'injection de ces différents traitements sans interaction entre eux.



Figure 20 : Prolongateurs et filtres (néonataux / pédiatriques) lipidiques de Vygon (24)

Classification

Les prolongateurs répondent à la définition de la règle 2 de la Directive européenne modifiée 93/42/CEE modifiée, décrite précédemment. Ils peuvent appartenir aux classes Is à IIa, selon leur raccordement ou non à un DM actif de la classe IIa ou non.

i. Seringues

Définition et applications

Une seringue est un instrument constitué d'un piston et d'un corps de pompe cylindrique muni d'un embout où peut s'adapter une aiguille.

Une seringue permet soit d'injecter, soit de prélever des liquides dans les tissus, les vaisseaux ou les cavités naturelles.

Elle peut avoir un usage pour les voies entérales ou parentérales.

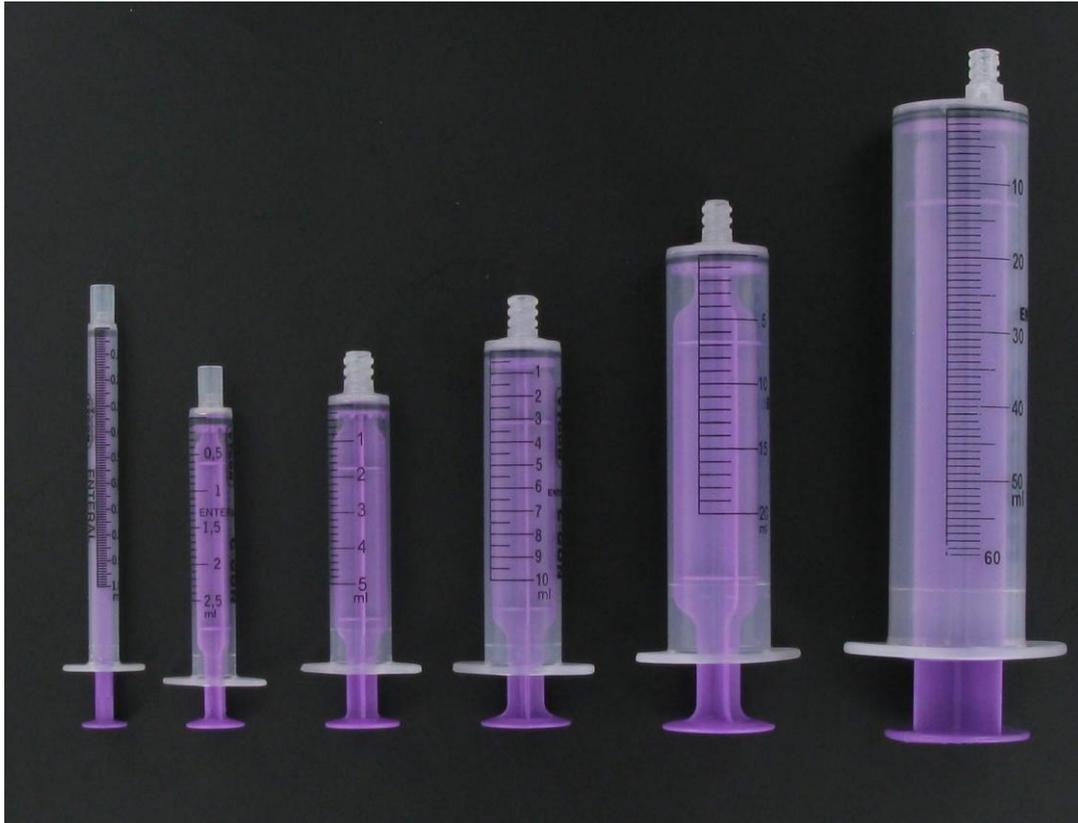


Figure 21 : Seringues Nutrisafe 2 réutilisables de Vygon (23)

Classification

Les seringues seules (sans aiguilles) répondent à la règle 2 de la Directive européenne 93/42/CEE modifiée, décrite précédemment. Elles appartiennent donc à la classe I, voire Is lorsqu'elles seront stérilisées.

j. Sonde naso-gastrique d'alimentation pédiatrique

Définition et applications

Le sondage naso-gastrique désigne un protocole de soins consistant en l'introduction d'une sonde par les voies naturelles hautes pour généralement atteindre la cavité de l'estomac. La sonde insérée peut être une sonde à canal unique ou double, de différentes formes ou diamètres, lestée en son extrémité ou non, ou encore un dispositif d'exploration, telle qu'une sonde d'endoscopie ou d'analyse.

La sonde naso-gastrique permet soit l'administration de fluides plus directement dans l'estomac, soit la vidange de l'estomac.



Figure 22 : Sonde naso-gastrique dite de gavage de Vygon (23)

Classification

La classification des sondes naso-gastriques va dépendre principalement de leur durée de contact avec le patient. Elles répondent aux règles 6 ou 7 selon les cas, décrites précédemment et appartiennent donc à la classe IIa.

2. Pourquoi l'OE pose-t-il problème en pédiatrie et néonatalogie?

a. Les nouveau-nés et prématurés : une population spécifique et vulnérable

Les jeunes enfants et surtout les nouveau-nés présentent en effet une surface corporelle beaucoup moins importante qu'un adulte, et présentent surtout un métabolisme particulier dû en grande partie à l'immaturité de leur immunité et de leurs organes. Cela signifie que la surface corporelle est plus faible, mais aussi que l'épaisseur de l'épiderme est plus fine, les enzymes du foie qui permettent de métaboliser les substances étrangères notamment, fonctionnent de façon différente (soit le métabolisme est augmenté, soit il est diminué, soit il peut conduire à d'autres métabolites par rapport au métabolisme d'un adulte). Cela pourrait, dans le cas de la stérilisation à l'OE, aggraver le phénomène toxique de ses résidus sur les nouveau-nés et les prématurés.

De plus, le poids des nouveau-nés et des prématurés évolue entre 0.5kg et 5kg (pour la majorité des cas) avec différents degrés de maturité immunitaire et métabolique. Cela signifie que même en prenant comme poids de référence 3.5kg, comme il est indiqué dans l'Annexe A de la norme NF EN ISO 10993-17 : 2009 (23), ces doses pourraient être acceptables pour les nouveau-nés ayant un poids supérieur ou égal à cette référence, mais pourraient être toxiques pour les nouveau-nés et prématurés ayant un poids inférieur à 3.5kg. En effet, sur des très petits poids la répercussion de doses même faibles de ROE peut s'avérer très rapidement problématique, surtout que les nouveau-nés et prématurés avec des poids inférieurs à 3.5kg peuvent être sujets à des soins plus poussés que les autres, dus à leur fragilité plus accrue. Les procédures de soins poussées qu'ils peuvent subir comportent souvent de nombreux DM stérilisés à l'OE, ce qui multiplie les sources potentielles de l'exposition aux ROE.

b. Une norme à adapter en fonction de la population cible

La norme ISO 10993-7 : 2008 prend comme référentiel dans ses calculs de limites admissibles, un adulte de 70kg (ISO 10993-17 : 2009 - Evaluation biologique des DM : Etablissement des limites admissibles des substances relargables) qui indique dans le paragraphe 6.2 et dans son Annexe A que pour les populations particulières, le poids corporel moyen de référence diffère de celui utilisé pour déterminer les doses maximales de ROE.

Dans notre cas, les nouveau-nés prématurés ou à terme et les nourrissons doivent faire l'objet d'un calcul spécifique des limites admissibles de ROE. Pour effectuer ces calculs, l'ISO 10993-7 : 2008 se réfère à l'ISO 10993-17 : 2009 (Evaluation biologique des dispositifs médicaux : Etablissement des limites admissibles des substances relargables).

3. Le scandale sanitaire des biberons de 2011

a. L'origine du scandale : un biberon révolutionnaire qui met le feu aux poudres

Dans les années 2000, Blédina s'associe avec la société de Mme Suzanne de Bégon, Stérilab qui avait déposé un brevet pour un biberon révolutionnaire (à soufflets, jetable et pliable). L'association se passait bien jusqu'à la lecture du cahier des charges de "son biberon révolutionnaire" par Mme de Bégon, où elle découvre que la méthode de stérilisation retenue est celle à l'OE. Ne connaissant pas cette substance, elle se renseigne et se rend compte très rapidement de son interdiction vis-à-vis des MCDA. Elle en réfèrera à Blédina qui s'accordera en apparence avec Mme de Bégon pour adopter une méthode alternative de stérilisation. Mais c'est à partir de ce moment là que Blédina va augmenter ses exigences vis-à-vis de Stérilab, ce qui fera par la suite avorter le projet du biberon révolutionnaire.

Mme de Bégon va donc par la suite mettre un point d'honneur à faire toute la lumière sur ces pratiques de stérilisation qui sont en dehors du cadre légal. Elle va ainsi réaliser à trois reprises (en 2000, 2003 et 2009) des tests mesurant les quantités de ROE retrouvés sur des tétines achetées par les établissements de santé et vendues par Blédina. Ces tests révéleront des quantités non négligeables de 0.1 à 5 ppm environ (soit 0.1 à 5 mg/kg du patient). Elle essaiera donc par la suite de dénoncer ce mode de stérilisation pour des dispositifs utilisés chez les nourrissons et les nouveau-nés. Ceci conduira Mme de Bégon à être poursuivie par Blédina pour faillite frauduleuse, faux, usage de faux et enfin pour diffamation, suite aux livres et au site internet qu'elle a publiés pour révéler cet « empoisonnement ».

Elle va dans le même temps envoyer des courriers à différentes institutions de santé nationales et internationales. Ces courriers restent sans réponses jusqu'en 2009 où le siège de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) à Genève lui répond qu'elle n'a pas autorité en la matière. Même réponse par la DGS (Direction Générale de la Santé) en France, cependant cette fois-ci le courrier sera transmis à différentes agences nationales que sont la DGCCRF (Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes) et l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Dès lors, une réunion avec plusieurs responsables de la santé en France est tenue dans la continuité et une réponse sera envoyée à Mme de Bégon au début de l'année 2010 en lui confirmant « l'interdiction formelle de l'OE pour le traitement des biberons ».

Cependant, aucune action n'est annoncée dans ce courrier pour faire respecter cette interdiction formelle. C'est à ce moment-là que Mme de Bégon va demander l'aide des deux journalistes, Guillaume Malaurie et Fabrice Nicolino, qui écriront par la suite l'article qui est à l'origine du scandale. Cet article intitulé "Révélation sur une aberration sanitaire – Ces bébés qu'on empoisonne" (Cf Annexe 7), paru dans l'édition du 17 novembre 2011 du *Nouvel Observateur* qui fera enfin réagir le gouvernement français. C'est le Ministre de la Santé de l'époque, Xavier Bertrand, qui va dès ce jour de novembre, diligenter une enquête conjointe IGAS-DGCCRF, afin de déterminer comment cette situation a pu tourner en scandale sanitaire. Il demandera également à l'ex-AFSSAPS, soit l'ANSM de mener un contrôle du marché sur les DM à usage unique qui permettent l'alimentation des nouveau-nés prématurés ou à terme et des nourrissons.

b. Les réactions des acteurs du DM entre 2012 et 2014

L'enquête de l'IGAS (25) :

L'enquête de l'IGAS se déroule au cours de l'année 2012 et le rapport définitif est rendu en juillet 2012. Cette enquête permet de faire l'état des lieux sur l'utilisation de l'OE en tant qu'agent stérilisateur pour des dispositifs médicaux destinés à l'alimentation des nouveau-nés prématurés ou à terme et aux nourrissons. Ce rapport s'articule en quatre parties distinctes : l'analyse des pratiques hospitalières, l'origine de la situation, l'analyse de la réglementation applicable et l'analyse des dysfonctionnements à l'origine de ce scandale.

Dans la première partie, l'IGAS révèle des chiffres tels que le nombre de nouveau-nés qui naissent chaque année dans les maternités françaises (plus de 800 000 en moyenne), et le nombre d'objets stérilisés à l'OE et qui permettent leur alimentation (27 millions répartis en biberons, tétines, téterelles, seringues et sondes) achetés par les établissements français en 2010. Cette analyse des pratiques hospitalières amène aussi à identifier une forte hétérogénéité en terme de stérilisation, certains objets étant quasiment tous stérilisés à l'OE (biberons et tétines jetables) et d'autres ne l'étant presque pas (nouettes ou mini-biberons prêts-à-l'emploi).

Ensuite, l'origine de la situation découle d'une volonté du gouvernement à diminuer l'incidence des infections nosocomiales dans les années 1980. Ceci va conduire les hôpitaux vers de l'UU et comme l'OE est déjà bien connu comme toxique professionnel, les hôpitaux ont souhaité déléguer la stérilisation directement à la source, c'est-à-dire aux industriels. Or l'OE est une méthode de stérilisation efficace et qui est surtout compatible avec les matériaux plastiques thermosensibles, c'est donc la méthode de stérilisation qui a très vite conquise les fabricants de dispositifs médicaux. La norme ISO 10993-7 : 2008 qui fixe des ROE à ne pas dépasser pour les fabricants rassure les établissements de santé sur l'utilisation de gaz cancérigène. Seulement, cette norme fixe les limites admissibles en ROE pour un adulte de 70kg et non pour des nouveau-nés dont le poids, mais également l'immaturation de leur métabolisme n'est pas prise en compte dans ces calculs.

Ainsi la réglementation applicable en termes d'alimentation des nouveau-nés est plus floue qu'il n'y paraît. En effet, l'OE est un cancérigène avéré depuis 1994 par le CIRC. De plus, les biberons et tétines à UU sont généralement vendus comme des dispositifs médicaux alors qu'ils n'ont pas forcément une finalité médicale, comme la définition d'un DM le décrit dans la Directive européenne 93/42/CEE modifiée. Dans le cas d'un double statut des biberons ou des tétines, c'est le statut le plus sévère qui sera appliqué : celui du DM.

De plus, les objets destinés à l'alimentation des nourrissons par le lait maternel dépendent de la réglementation concernant les MCDA ou Matériaux en Contact avec des Denrées Alimentaires, qui elle n'autorise pas l'OE comme agent stérilisant. Or la Directive européenne 93/42/CEE modifiée relative aux DM ne rappelle pas l'interdiction de l'utilisation de l'OE sur des MCDA tels que les biberons et les tétines. L'IGAS recommande donc de clarifier les réglementations sur l'utilisation de l'OE comme biocide.

Enfin, l'IGAS s'interroge sur les dysfonctionnements entre les différentes agences contactées par Mme de Bégon avant que le scandale médiatique n'éclate. Il apparaît que les responsabilités sont partagées entre deux principaux acteurs qui ont eu des informations leur permettant de tirer la sonnette d'alarme. Ces deux acteurs sont les ON qui sont en première ligne dans cette situation et

également les autorités compétentes qui n'ont pas accordé l'importance qu'il aurait fallu aux signaux émis par Mme de Bégon.

Lors de cette enquête, des interlocuteurs ont été interrogés à l'étranger sur la situation concernant la stérilisation à l'OE pour les biberons et les tétines. Les résultats sont résumés ci-après :

- **La situation en Europe :**

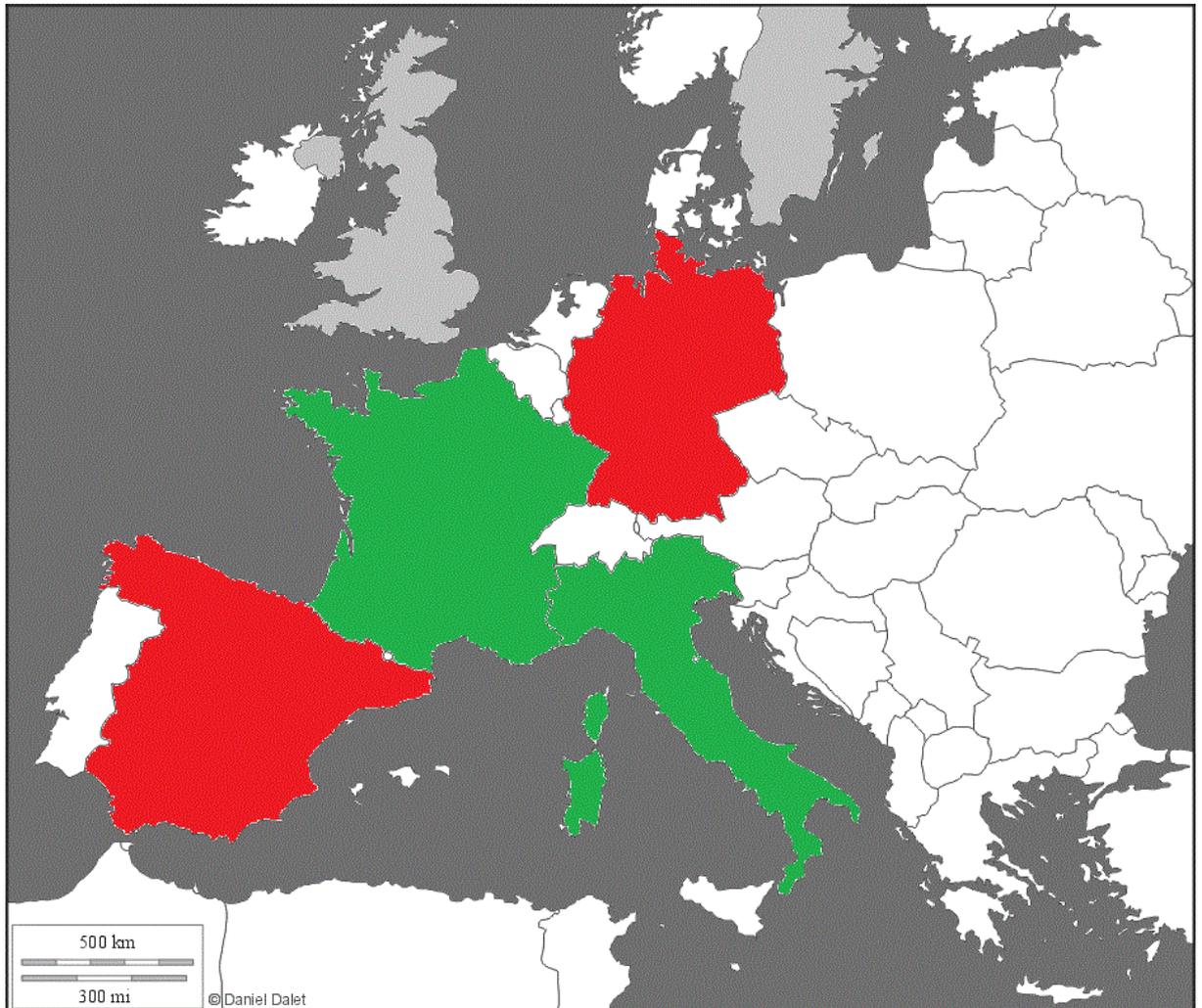


Figure 23 : Carte de la stérilisation des biberons et des tétines à l'OE en Europe (26)

La situation en Europe est représentée par une mosaïque de positions selon les pays et leur historique national au niveau de la stérilisation et des techniques utilisées.

○ **Une interdiction de ce mode de stérilisation :**

En Allemagne, les biberons et tétines relèvent de la réglementation sur les aliments diététiques et leur stérilisation avec de l'OE est interdite depuis 1981.

L'Espagne a également interdit son utilisation pour ce type de DM.

- **Pas de réglementation sur l'utilisation de l'OE comme agent stérilisant :**

Au Royaume-Uni, aucune réglementation ne l'interdit ou ne l'autorise du fait que ce mode de stérilisation est inexistant dans ce pays.

En Suède, aucune réglementation officielle ne détermine un statut pour la stérilisation à l'OE (qui est surtout développée dans les industries) mais des lignes directrices et des recommandations locales pronent principalement d'autres méthodes de stérilisation (vapeur d'eau ou hautes températures).

- **Autorisée sous certaines conditions d'utilisation :**

En Italie, les biberons et tétines relèvent de la réglementation des DM et leur stérilisation avec de l'OE n'est autorisée que lorsqu'ils sont destinés aux enfants immunodéprimés, depuis un décret législatif de 2008.

La France adapte également cette stratégie, mais celle-ci n'est pas toujours respectée du fait du flou juridique concernant les biberons et les tétines.

- **Et dans le reste du monde :**

La situation dans le reste du monde reflète bien la situation en Europe, avec des disparités importantes selon les pays concernés.

- **Chine :**

En Chine, depuis 2003 l'OE est interdit comme agent stérilisant des denrées alimentaires, et donc des biberons et tétines.

- **Etats-Unis :**

Aux Etats-Unis, aucune réglementation spécifique n'a été élaborée vis-à-vis de l'OE comme agent biocide. Il est possible qu'il soit utilisé par les établissements de santé pour stériliser les biberons et les tétines.

- **Maroc :**

Au Maroc, l'OE n'est pas utilisé dans la stérilisation des biberons et des tétines ; l'autoclave est la méthode recommandée.

- **Russie :**

Tout comme au Maroc, la Russie ne l'utilise pas comme mode de stérilisation pour les biberons et les tétines ; c'est également l'autoclavage qui est préféré.

Contrôle du marché par l'ANSM :

L'ANSM a conduit cette surveillance entre les années 2012 et 2014. Ainsi en 2012, l'ANSM a lancé une enquête auprès de 11 fabricants français afin de vérifier leur conformité à la norme NF EN ISO 10993-7 : 2008. Moins de la moitié de ces fabricants ont mené des actions pour se mettre en conformité à la suite de cette enquête.

L'ANSM a ensuite lancé deux campagnes de dosages de ROE conformément à l'ISO 10993-7 : 2008 et des dépassements des limites admissibles fixées dans cette norme ont été observés avec une moyenne de 55%. Au vu de ces résultats très hétérogènes selon les fabricants, et en sachant que le poids de la population cible et que l'utilisation concomitante de nombreux DM dans les procédures de néonatalogie notamment ne sont pas prises en compte par la plupart des fabricants, l'ANSM publie en juillet 2014 un Rappel à la réglementation destiné aux fabricants de DM stérilisés à l'OE (27) (Cf Annexe 8).

Ce Rappel à la réglementation de l'ANSM fait un point sur la réglementation qui concerne la stérilisation à l'OE et insiste surtout sur la mise en œuvre de la norme ISO 10993-7 : 2008. Ce document souligne notamment le caractère toxique de l'OE et que le fabricant, s'il choisit cette méthode de stérilisation, doit justifier de l'emploi de celle-ci par rapport à d'autres méthodes alternatives et se doit de justifier les mesures qu'il applique pour réduire au maximum les ROE. Le document rappelle également que le fabricant doit prendre en compte la masse corporelle de la population cible dans les calculs de limites admissibles en ROE, ainsi que les conditions d'utilisation des DM notamment dans les protocoles de soins intensifs (où plusieurs DM peuvent relarguer des ROE).

c. Les conséquences

Ce qui découle de ces différentes enquêtes menées par l'IGAS et par l'ANSM est qu'une clarification des réglementations et normes relatives à l'utilisation de l'OE comme agent biocide est impérative. En effet, une trop grande hétérogénéité est observée chez les fabricants, ce qui n'est pas acceptable au vu de la vulnérabilité de la population cible.

4. Vers un durcissement de la réglementation concernant l'OE

Après les mesures correctives accompagnant le Rappel à la réglementation de l'ANSM, celle-ci met en place également des mesures préventives concernant les DM stérilisés à l'OE et utilisés sur des nouveau-nés et des nourrissons.

Il s'agit tout d'abord d'une décision de Police Sanitaire qui entrera en vigueur en mars 2016 (28), mais aussi de la participation de l'ANSM dans la révision technique de la norme ISO 10993-7 : 2008 et enfin d'autres possibilités de travaux comme l'encadrement de la mise sur le marché des DM pédiatriques et néonataux ou alors la recherche de méthodes de stérilisation alternatives à l'OE.

a. Décision de Police Sanitaire de l'ANSM

La décision de Police Sanitaire de l'ANSM publiée en septembre 2015 (Cf Annexe 9) concernant les DM stérilisés à l'OE et destinés aux nouveau-nés prématurés ou à terme, et aux nourrissons suit le Rappel à la réglementation de juillet 2014. Cette décision permet de fixer les conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'OE. Elle entrera en vigueur six mois après sa publication, donc les fabricants français concernés par celle-ci devront se mettre en conformité d'ici le 10 mars 2016. La mise en conformité se traduit par la mise en œuvre d'une procédure qui décrira les modalités de transmission des informations demandées aux établissements de santé.

Elle indique tout d'abord le contexte de cette décision, à savoir que l'ANSM considère que l'ISO 10993-7 : 2008 est sujette à interprétation en l'état actuel, et ne permet pas une application claire et précise quand il s'agit de populations cibles dont le poids n'est pas égal à 70kg et pour lesquelles de nombreux DM stérilisés à l'OE peuvent être utilisés. Elle précise également que l'ANSM est en attente de modifications réglementaires et normatives concernant la réduction de l'exposition aux substances classées CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique).

Elle indique également que l'OE comme agent de stérilisation pour les DM n'est pas remis en cause, du fait du ratio bénéfices/risques toujours favorable de cette méthode. Cependant, les fabricants devront fournir de plus amples informations aux établissements de santé auxquels ils vendront un DM stérilisé à l'OE et destiné à la néonatalogie et à la pédiatrie.

Elle précise aussi les DM et la population cible concernés par cette décision. Les DM concernés remplissent plusieurs critères cités ci-après :

- DM utilisés dans les établissements de santé pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés (nés avant terme), des nouveau-nés (0 à 28 jours) et des nourrissons (enfants de moins de 2 ans) ;
- DM stérilisés à l'OE ;
- DM en contact direct et/ou indirect avec le corps du patient.

Les situations particulières décrites dans l'ISO 10993-7 : 2008 sont aussi concernées par cette décision.

Elle précise également que si les DM vendus aux établissements de santé ne sont pas spécifiquement utilisés auprès de la population cible, les fabricants de DM doivent quand même informer l'établissement de santé sur la quantité de ROE dosée sur ces DM.

La décision prévoit que les informations soient transmises par les fabricants des DM concernés, ou par leurs distributeurs le cas échéant. La transmission des informations se fera de façon systématique via les procédures d'appels d'offres des établissements de santé, afin que l'acheteur puisse sélectionner le DM relarguant le moins de ROE auprès du patient (de l'ordre de la centaine de µg chez la population définie précédemment). L'information à transmettre correspond selon les cas :

- Quand utilisation du DM \geq 24 heures : la quantité maximum de ROE délivrés au patient lors des 24 premières heures d'utilisation,
- Quand utilisation du DM $<$ 24 heures : la quantité maximum de ROE délivrés au patient pendant la durée d'utilisation du DM concerné.

En cas de kits ou de sets de soins, le fabricant est tenu de fournir à l'acheteur la somme des limites associées à chaque DM du kit/set qui entre en contact avec le patient. En cas de nouvelle validation du processus de stérilisation, le fabricant informe l'acheteur du changement.

La décision de police sanitaire ne précise pas le support de l'information à transmettre, il peut s'agir aussi bien d'un étiquetage, d'une notice ou d'une fiche technique, qui seront fournis lors des consultations d'appels d'offres.

Les établissements de santé qui rencontrent des difficultés à récupérer cette information auprès des fabricants sont encouragés à sélectionner un autre DM présentant de faibles quantités d'OE et à signaler cela au service concerné de l'ANSM par email (dont l'adresse est précisée dans le document).

Enfin, l'ANSM précise que les hypothèses de masse corporelle de la population cible et du facteur d'utilisation concomitante avec d'autres DM sont de la responsabilité du fabricant et doivent être réalistes au vu de l'utilisation réelle du DM concerné.

b. D'autres actions à mener sur du long terme

L'ANSM s'est également engagée à participer à la révision de l'ISO 10993-7 : 2008 afin d'éviter les interprétations potentielles de la version actuelle de cette norme. L'ANSM avait également émis un possible encadrement de la mise sur le marché des DM destinés à la néonatalogie et à la pédiatrie. Et elle souhaite aussi vérifier si d'autres alternatives que l'OE comme agent biocide sont envisageables sur le long terme.

THÈSE SOUTENUE par Mlle Betty CLERC

CONCLUSIONS

Les établissements de santé français pratiquent la stérilisation à l'Oxyde d'éthylène (OE) depuis très longtemps. La découverte des actions cancérigène et mutagène de l'OE risquait de modifier les pratiques de stérilisation.

Cette thèse permet de démontrer que la stérilisation à l'OE possède toujours un rapport bénéfices/risques favorable compte-tenu de son efficacité, mais qu'elle nécessite une attention toute particulière en ce qui concerne les populations vulnérables dont les nouveau-nés et nourrissons font partie.

L'existence d'une norme qui encadre cette pratique industrielle depuis 1996, l'ISO 10993-7, n'a pas empêché de constater la présence de non-conformités chez les fabricants industriels. Suite à la révélation d'un scandale sanitaire par Mme Suzanne de Bégon en 2011, l'ANSM a pris comme engagement de participer à la révision de cette norme.

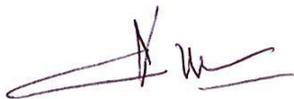
En attendant la nouvelle version de l'ISO 10993-7, l'ANSM a publié en septembre 2015 une décision de police sanitaire afin que la quantité de Résidus d'OE par 24h soit impérativement communiquée par les industriels aux établissements de santé français. Ceux-ci devront choisir les DM dont les taux de ROE seront les plus faibles. Cette décision entrera en vigueur en mars 2016, soit 6 mois après sa publication.

De plus, l'ANSM réfléchit en parallèle à des solutions à plus long terme : elle envisage, par exemple, d'encadrer la mise sur le marché des DM concernés par la stérilisation à l'OE. Elle préconise également la recherche de méthodes de stérilisation alternatives à celle de l'OE possédant la même efficacité.

Le Directeur de thèse,
Dr Martine DELETRAZ-DELPORTE



Le Président,



Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le 21/02/2016

Le Vice-Doyen,

Y. ARTUR



Liste des annexes

Annexes	51
1. Annexe 1 : Règles de classification des DM issues de la Directive européenne 93/42/CEE.	51
2. Annexe 2 : Exemple de tableau des exigences essentielles (EE) de la Directive européenne 93/42/CEE.....	57
3. Annexe 3 : Exemple de tableau décisionnel pour la gestion de risques.	59
4. Annexe 4 : Essais d'évaluation biologique des DM à réaliser en fonction de la nature et la durée de contact avec le patient.....	60
5. Annexe 5 : Circulaire du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'OE pour la stérilisation	61
6. Annexe 6 : Extrait de la norme NF EN ISO 10993-1 : 2010 qui décrit les différentes catégories d'exposition prises en compte dans l'évaluation biologique des DM	62
7. Annexe 7 : Article du Nouvel Observateur publié dans l'édition du 17 novembre 2011.....	63
8. Annexe 8 : Rappel à la réglementation de l'ANSM, publié en juillet 2014	66
9. Annexe 9 : Décision de Police Sanitaire de l'ANSM, publiée en septembre 2015	70

Annexes

1. Annexe 1 : Règles de classification des DM issues de la Directive européenne 93/42/CEE.

III. CLASSIFICATION

1. Dispositifs non invasifs

1.1. Règle 1

Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I, sauf si l'une des règles suivantes est d'application.

1.2. Règle 2

Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la classe IIa:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure,
- s'ils sont destinés à être utilisés pour le stockage ou la canalisation du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.

Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I.

1.3. Règle 3

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa.

1.4. Règle 4

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,
- appartiennent à la classe IIa dans tous les autres cas, y compris les dispositifs destinés principalement à agir sur le microenvironnement des plaies.

2. Dispositifs invasifs

2.1. Règle 5

► **M5** Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I: ◀

- font partie de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale auxquels cas ils font partie de la classe I,
- font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils font partie de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure, font partie de la classe IIa.

Règle 6

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils font partie de la classe I,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que le mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Règle 7

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa, sauf s'ils sont destinés:

- spécifiquement à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
 - spécifiquement à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III
- ou
- à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb
- ou
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III
- ou
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe IIb.

Règle 8

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

- à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe IIa,
- à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III.

Autres règles applicables aux dispositifs actifs

Règle 9

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou échanger de l'énergie font partie de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de la classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs font partie de la classe IIb.

Règle 10

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic font partie de la classe IIa:

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs utilisés pour éclairer le corps du patient dans le spectre visible,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques *in vivo*,
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à surveiller les paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic et à la radiologie interventionnelle thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, font partie de la classe IIb.

Règle 11

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances font partie de la classe IIa, sauf si cette opération est potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances administrées, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Règle 12

Tous les autres dispositifs actifs font partie de la classe I.

Règles spéciales

Règle 13

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er} de la directive ►**M5** 2001/83/CE ◀ et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III.

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain font partie de la classe III.

Règle 14

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles font partie de la classe IIb, sauf s'il s'agit de dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs à long terme, auxquels cas ils font partie de la classe III.

Règle 15

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs médicaux font partie de la classe IIa ►**M5** à moins qu'ils ne soient destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs invasifs auquel cas ils font partie de la classe IIb ◀.

Cette règle ne s'applique pas aux produits destinés à nettoyer les dispositifs médicaux autres que les verres de contact par des moyens physiques.

Règle 16

Les ►**M5** dispositifs ◀ destinés spécifiquement à enregistrer les images de radiodiagnostic font partie de la classe IIa.

Règle 17

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables entrent dans la classe III, sauf si ces dispositifs sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

Règle 18

Par dérogation aux autres règles, les poches à sang figurent dans la classe IIb.

2. Annexe 2 : Exemple de tableau des exigences essentielles (EE) de la Directive européenne 93/42/CEE

EXIGENCES ESSENTIELLES	Applicable au DM	Méthode de référence
EXIGENCES RELATIVES À LA CONCEPTION ET LA CONSTRUCTION		
7. Propriétés chimiques, physiques et biologiques		
<p>7.1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances visées à la section I «Exigences générales». Une attention particulière doit être apportée:</p> <p>(a) au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité et, le cas échéant, de l'inflammabilité,</p> <p>(b) à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques, ainsi que les liquides corporels en tenant compte de la destination du dispositif,</p> <p>(c) le cas échéant, les résultats des recherches en biophysique ou de modélisation dont la validité a été préalablement démontrée.</p>		
<p>7.2. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation ainsi que pour les patients, conformément à la destination du produit. Une attention particulière doit être donnée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition.</p>		
<p>7.3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances et gaz avec</p>		

EXIGENCES ESSENTIELLES	Applicable au DM	Méthode de référence
<p>lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation normale ou de procédures de routine; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils doivent être conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ceux-ci, et de manière que leurs performances soient maintenues conformes à leur destination.</p>		

3. Annexe 3 : Exemple de tableau décisionnel pour la gestion de risques.

	Négligeable G1	Mineure G2	Important G3	Critique G4	Catastrophique G5
Fréquent F5	5	10	15	20	25
Probable F4	4	8	12	16	20
Occasionnel F3	3	6	9	12	15
Rare F2	2	4	6	8	10
Improbable F1	1	2	3	4	5

4. Annexe 4 : Essais d'évaluation biologique des DM à réaliser en fonction de la nature et la durée de contact avec le patient.

Tableau A.1 — Essais d'évaluation à prendre en considération

Classification de dispositif médical par			Effet biologique							
Nature du contact avec le corps humain (voir 5.2)		Durée de contact (voir 5.3) A — limitée (≤ 24 h) B — prolongée (> 24 h à 30 jours) C — permanente (> 30 jours)	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réaction intradermique	Toxicité systémique (aiguë)	Toxicité subaiguë (toxicité subaiguë)	Génotoxicité	Implantation	Hémocompatibilité
Catégorie	Contact									
Dispositifs au contact d'une surface	Peau	A	X ^a	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Muqueuse	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Surface lésée ou endommagée	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
Dispositifs communiquant avec l'extérieur	De façon indirecte avec le circuit sanguin	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tissus, os, dentine	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Circulation sanguine	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispositifs implantables	Os, tissus	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Sang	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

^a Les croix indiquent des données qui peuvent être nécessaires pour une évaluation biologique de sécurité, d'après une analyse du risque. Lorsque les données existantes sont suffisantes, aucun essai supplémentaire n'est requis.

5. Annexe 5 : Circulaire du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'OE pour la stérilisation

Circulaire du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation.

Paris, le 7 décembre 1979.

Le ministre de la santé et de la sécurité sociale à Messieurs les préfets, directions régionales des affaires sanitaires et sociales, médecins inspecteurs régionaux, pharmaciens inspecteurs régionaux, directions départementales des affaires sanitaires et sociales.

La présente circulaire a pour but essentiel de limiter et d'organiser l'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme moyen de stérilisation compte tenu, d'une part, des risques qu'elle comporte et, d'autre part, de l'existence d'autres procédés aussi fiables (par exemple, la vapeur d'eau sous pression). Aussi les principes de base à retenir sont :

a) Seule une unité centrale de stérilisation, spécialement équipée et servie par du personnel qualifié, est habilitée à effectuer la stérilisation par l'oxyde d'éthylène. L'utilisation d'appareils portatifs de stérilisation à l'intérieur des services est formellement proscrite.

b) La stérilisation par l'oxyde d'éthylène ne doit être utilisée que si aucun autre moyen de stérilisation approprié n'existe.

c) La stérilisation par l'oxyde d'éthylène ne doit jamais être employée pour stériliser du matériel en urgence, car elle doit être suivie d'une désorption suffisante et contrôlée.

d) En aucun cas, on ne doit stériliser à l'oxyde d'éthylène des matériaux en matière plastique chlorée (P.C.V.) préalablement traités par les radiations ionisantes, ni exposer aux rayons X ces mêmes matériaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

En effet, les dangers inhérents à l'emploi de ce gaz pour la stérilisation de certains objets, notamment des sondes, tubes et tous ustensiles en caoutchouc et matière plastique peuvent être facteurs de risques :

Pour les malades, sous deux formes :

Brûlures au niveau des tissus en contact direct avec les cathéters, sondes, etc. ;

Troubles de la crase sanguine le plus souvent à type de fibrinolyse pouvant évoluer vers la mort ;

Pour le personnel hospitalier :

La manipulation de ce gaz nécessite, outre l'emploi de l'appareillage adéquat, des précautions multiples, compte tenu des caractéristiques du gaz qui est inflammable, explosif et toxique.

La toxicité peut se manifester par des phénomènes de sensibilisation cutanée lors de la manipulation d'objets non désorbés ainsi que par l'apparition de troubles légers (vertiges, nausées, etc.), conséquence d'un taux anormal d'oxyde d'éthylène dans la pièce de travail.

Ce mode de stérilisation doit donc faire l'objet dans les établissements hospitaliers d'une surveillance toute spéciale.

A cet effet, il s'avère indispensable de confier cette surveillance à une personne qualifiée qui sera désignée par le directeur de l'hôpital sur proposition de la commission médicale consultative.

Sa mission consistera :

A surveiller les appareillages et le bon usage qui en est fait en pratiquant notamment toutes inspections après un arrêt prolongé, une intervention de maintenance ou une modification de l'installation ;

A veiller à la qualité de la stérilisation et à celle de la désorption du matériel mis à la disposition des services.

Par ailleurs, il devra être consulté lors de l'acquisition et la mise en place de tout nouvel équipement de stérilisation.

6. Annexe 6 : Extrait de la norme NF EN ISO 10993-1 : 2010 qui décrit les différentes catégories d'exposition prises en compte dans l'évaluation biologique des DM

5.3 Classification suivant la durée du contact

Selon la durée de contact prévue, les dispositifs médicaux doivent être classifiés comme suit:

- a) exposition limitée (A): dispositifs dont l'emploi ou le contact cumulé unique, multiple ou répété est inférieur à 24 h;
- b) exposition prolongée (B): dispositifs dont l'emploi ou le contact cumulé unique, multiple ou répété à long terme est susceptible de dépasser 24 h, tout en restant inférieur à 30 jours;
- c) contact permanent (C): dispositifs dont l'emploi ou le contact cumulé unique, multiple ou répété à long terme dépasse 30 jours.

Si un matériau ou un dispositif peut être rangé dans plusieurs catégories de durée, les méthodes d'essai et/ou les évaluations les plus rigoureuses doivent s'appliquer. En cas d'expositions multiples au dispositif, il est recommandé que la classification du dispositif se fonde sur les effets potentiels cumulés, compte tenu de la durée des expositions. Si un dispositif est destiné à changer au cours de sa vie, comme ceux polymérisés et/ou biodégradés in situ, des évaluations séparées doivent être menées pour les différents états de sa vie. Par exemple, pour une colle biodégradable destinée à se polymériser in situ, les différents états du dispositif seraient les composants de départ, les produits intermédiaires de réaction, le matériau entièrement polymérisé et les produits de dégradation.

7. Annexe 7 : Article du Nouvel Observateur publié dans l'édition du 17 novembre 2011

Révélation sur une aberration sanitaire : Ces bébés qu'on empoisonne

Publié le 15-11-11 à 15:51 Modifié le 18-11-11 à 11:30 par Guillaume Malaurie

Dans les maternités, tétines et biberons jetables sont stérilisés en toute illégalité depuis des années avec un gaz hautement toxique : l'oxyde d'éthylène. Enquête.

Pouponnière dans une maternité. (AFP)

Pendant des décennies, des millions de tétines mises à disposition des mamans et de leurs nouveaux-nés dans les hôpitaux français ont été stérilisées en infraction avec la réglementation en vigueur. Plus précisément : ces biberons jetables ont continué d'être désinfectés avec de l'oxyde d'éthylène, un gaz classé en 1994 comme cancérigène avéré par le Centre international de Recherche sur le Cancer.



"Le Nouvel Observateur" a mené l'enquête. Ses conclusions sont sans équivoque.

Depuis le début des années 1990, les réglementations françaises puis européennes excluent l'oxyde d'éthylène des procédés de stérilisation dès lors qu'il s'agit de "matériaux au contact des denrées alimentaires" (MCDA). Ce qui correspond très exactement à la définition des tétines. L'arrêté du 9 novembre 1994, qui précise lui-même un décret de 1992, stipule que "ces objets ne doivent pas altérer les qualités organoleptiques des denrées, produits et boissons alimentaires placés à leur contact" et que le "traitement désinfectant" doit donc être dûment "autorisé". Or l'oxyde d'éthylène ne fait pas partie de la liste des produits qualifiés [...]

Les premières alertes remontent aux années 1970

Pour en avoir le cœur net, "le Nouvel Observateur" s'est procuré l'appel d'offres 2010 de la centrale d'achats de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui fournit des dizaines d'hôpitaux en France, dont les maternités de Robert-Debré, Necker-Enfants malades et la Pitié-Salpêtrière. L'AP-HP y estime ses besoins à 2.163.800 tétines et biberons stériles à usage unique, 45.500 tétérilles (embouts en plastique facilitant l'allaitement) et 11.600 tétines et sucettes pour prématurés. Résultat ? Deux sociétés ont emporté le marché : Beldico, un groupe belge, qui a vendu les tétines pour prématurés, et le groupe français Cair. Leur méthode "exclusive" de stérilisation ? L'oxyde d'éthylène, comme il est indiqué sans faux-semblant dans leurs documents [...]

Pourtant, les premières alertes remontent... aux années 1970. Plus précisément, le 7 décembre 1979, le ministre de la Santé Jacques Barrot signe une circulaire qu'il adresse aux préfets et aux administrations centrales suite au travail de son prédécesseur Simone Veil. Dans ce texte publié au "Journal officiel" le 10 janvier 1980, le ministre préconise de réserver l'usage de l'oxyde d'éthylène à des cas extrêmes, "si aucun autre moyen de stérilisation approprié n'existe". [...]

CIRCULAIRE DU 7 DECEMBRE 1979
relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène
pour la stérilisation.
(Journal officiel - N. C. du 10 janvier 1980.)

SP 2 251

17846

7-12-79

En effet, les dangers inhérents à l'emploi de ce gaz pour la stérilisation de certains objets, notamment des sondes, tubes et tous ustensiles en caoutchouc et matière plastique peuvent être facteurs de risques :

Pour les malades, sous deux formes :

Brûlures au niveau des tissus en contact direct avec les cathéters, sondes, etc. ;

Troubles de la crase sanguine le plus souvent à type de fibrinolyse pouvant évoluer vers la mort ;

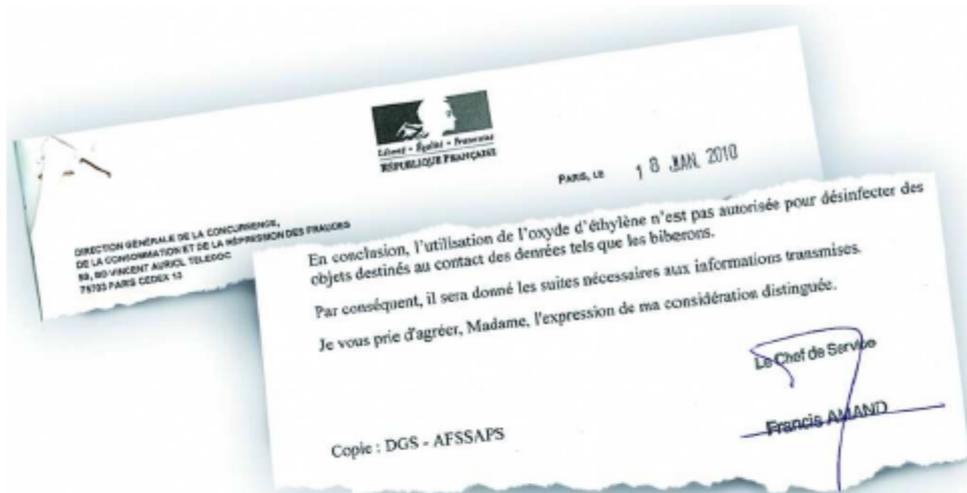
3. Protection des malades et du personnel soignant.

L'oxyde d'éthylène présentant la caractéristique de pénétrer en profondeur dans la structure de nombreuses matières plastiques et caoutchouteuses, et de s'en extraire très lentement, toute une série de précautions seront prises, tant au niveau de l'atelier de stérilisation qu'au niveau des services pour empêcher l'utilisation d'un matériel qui contiendrait encore de l'oxyde d'éthylène.

Des troubles "pouvant évoluer vers la mort"

Si le ton est à la fois pressant, détaillé et comminatoire, c'est que le ministère avait été alerté sur les cancers dont étaient victimes les travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène sur des sites de production en Allemagne, en Suède, en Grande-Bretagne ou en Italie. [...] Dans la circulaire, Jacques Barrot énumère les "dangers inhérents à l'emploi de ce gaz" pour ce qui concerne "notamment des sondes, tubes et tous ustensiles en caoutchouc et matières plastiques" qui peuvent provoquer chez les patients des troubles "pouvant évoluer vers la mort".

La formule "danger inhérent" n'est pas une clause de style. En 1994, le Centre international contre le cancer de Lyon (OMS) a classé la molécule d'oxyde d'éthylène dans le groupe 1 des agents cancérogènes chez l'homme [...] Et en janvier 2010, une lettre de la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), conclut que "l'utilisation de l'oxyde d'éthylène n'est pas autorisée pour désinfecter des objets destinés au contact des denrées, tels que les biberons." Copie du courrier est adressée à la Direction générale de la Santé (DGS) et à l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (Afsaps).



Combien de bébés concernés ?

Et pourtant, combien de bébés sont aujourd'hui encore concernés? Ecartons d'abord ceux qui têtent des biberons vendus en pharmacie ou en grande surface, encore qu'un doute subsiste sur les modèles jetables. Reste que sur les 800.000 enfants qui naissent quasiment tous (98%) dans les maternités, 400.000 ne sont pas nourris au sein. Mais exclusivement aux biberons fournis par l'hôpital. Combien de maternités concernées au total ? Pas de réponse possible sans un inventaire national. Encore que Philippe Jacquin, directeur du développement du groupe français Cair, qui stérilise exclusivement à l'oxyde d'éthylène, donne un ordre de grandeur édifiant : "Pour l'année 2010, nous avons vendu en France 4 millions de tétines et 300.000 tétérelles."

Les industriels du secteur refusent de s'expliquer

Ce n'est pas tout. Depuis des décennies, les grands industriels du secteur, qui vendent aussi du lait, des couches ou des petits pots, sont à la lutte pour fournir presque gracieusement puis à prix cassés les hôpitaux en millions de "nourettes". Les nourettes? Des mini-biberons à usage unique. [...] Quatre majors se partagent ce vaste créneau : Guigoz (Nestlé), Blédina (Danone), Milumel (Lactel) et Sodilac, propriété de l'espagnol Ordesa. Comment font-ils stériliser nourettes et tétines commercialisées à prix d'ami dans les hôpitaux sous leur nom?

Force est de reconnaître que, en dépit de nos demandes répétées, les réponses sont embarrassées, souvent dilatoires et jamais étayées. A aucun moment ne nous a été fourni le relevé des méthodes de stérilisation utilisées ces dernières années. [...] Certes, le secret industriel existe. Mais peut-on se borner à le brandir s'agissant d'interrogations portant sur la sécurité même des bébés ? Des nouveau-nés qui n'ont que quelques heures de vie, et dont les parents sont tout de même bien en droit de savoir si le caoutchouc qu'ils leur glissent entre les lèvres cinq à huit fois par jour est oui ou non conforme à la réglementation.

Guillaume Malaurie et Fabrice Nicolino – Le Nouvel Observateur

(Extraits de l'enquête "Ces bébés qu'on empoisonne", à lire en intégralité dans "Le Nouvel Observateur" du 17 novembre 2011)

8. Annexe 8 : Rappel à la réglementation de l'ANSM, publié en juillet 2014



Repères

Dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et utilisés dans les services de néonatalogie et pédiatrie Rappel de la réglementation

Jun 2014

ansm.sante.fr

Dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et utilisés dans les services de néonatalogie et pédiatrie

Rappel de la réglementation

Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) a constaté que la norme relative à la maîtrise des résidus d'oxyde d'éthylène (OE), utilisé comme agent stérilisant des dispositifs médicaux (DM), fait l'objet d'une application hétérogène par les opérateurs du marché. Aussi, l'Ansm a souhaité faire une mise au point en diffusant le présent document à l'attention des fabricants et des prestataires de stérilisation.

1. L'oxyde d'éthylène, agent stérilisant

Parmi différentes techniques, la stérilisation par oxyde d'éthylène gazeux est largement répandue, notamment pour les dispositifs médicaux à usage unique.

Cette technique a fait ses preuves en matière d'efficacité microbiologique, mais présente des contraintes, notamment la nécessité de maîtriser les résidus d'oxyde d'éthylène et de ses dérivés, présents dans les DM à l'issue de la stérilisation. Une phase de désorption contrôlée est donc systématique afin de permettre l'élimination de ces résidus.

En effet, l'oxyde d'éthylène est une substance classée carcinogène de catégorie 1B et mutagène 1B selon le règlement européen N° 1272/2008 du 18/12/2008 (règlement dit « CLP ») relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Aussi, les fabricants ont l'entière responsabilité de mettre en place et démontrer la validation du procédé de stérilisation tant pour son efficacité microbiologique, que pour la bonne maîtrise des résidus d'OE et de ses dérivés.

2. Directive 93/42/CEE et stérilisation à l'OE

Le marquage CE au titre de la directive 93/42/CEE modifiée, relative aux dispositifs médicaux¹, requiert le respect des exigences essentielles de son annexe I² et notamment de l'exigence 7.5 qui prévoit que les « dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE³ [...] ». Cette directive ayant été abrogée et remplacée par le règlement CLP susmentionné.

⇒ Aussi, la stérilisation et les risques liés aux substances dégagées par le DM à l'issue de la stérilisation doivent être étudiés lors la conception du dispositif.

Différentes méthodes de stérilisation sont disponibles et, durant le développement d'un DM, le choix des matériaux et les caractéristiques de conception doivent amener le fabricant à privilégier l'utilisation d'une méthode de stérilisation qui ne présente pas de risque d'exposition des patients à une substance carcinogène génotoxique telle que l'oxyde d'éthylène.

¹ Telle que transposée en droit national par les articles L.5211-1 et suivants et R.5211-1 et suivants du code de la santé publique.

² Transposée en droit national par l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux DM.

³ Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

⇒ L'application stricto sensu de l'exigence essentielle 7.5 doit aussi amener le fabricant à réduire au minimum les taux d'OE résiduels et de ses dérivés lorsqu'il utilise cet agent stérilisant.

La norme européenne harmonisée NF EN ISO 10993-7⁴ « Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène » détaille des dispositions pour la maîtrise des résidus de stérilisation à l'OE. Un fabricant revendiquant l'application de cette norme doit strictement en respecter le contenu pour que les DM qu'ils fabriquent soient présumés conformes à l'exigence essentielle 7.5 précitée.

3. Mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7

Dès lors que, lors de la phase de conception, le fabricant a déterminé qu'il est contraint de retenir l'OE comme agent stérilisant, l'application de cette norme doit être documentée dans le dossier technique et l'analyse de risques du fabricant.

La norme harmonisée NF EN ISO 10993-7 a notamment pour objet de spécifier les limites admissibles des résidus d'OE et de chlorhydrate d'éthylène (ECH) issus de la stérilisation. L'avant-propos de cette norme rappelle en outre que les niveaux calculés aux moyens de la norme NF EN ISO 10993-7 sont des valeurs maximales, mais que les fabricants doivent tout mettre en œuvre pour que les DM stérilisés à l'OE présentent lors de leur utilisation, les taux résiduels d'OE et de ses dérivés les plus faibles possibles.

Dans le cadre de ce rappel à la réglementation, il convient, sans préjudice de l'application des dispositions de la directive 93/42/CEE rappelées ci-dessus, d'attacher une importance particulière aux points suivants de la norme NF EN ISO 10993-7 :

⇒ En phase de conception

- « Il convient d'envisager l'utilisation de matériaux et de procédés de stérilisation alternatifs pendant le développement et la conception du produit afin de réduire le plus possible l'exposition aux résidus. Il conviendra également de justifier cette décision » (voir §C.2.1 de la norme).
- Si l'OE est néanmoins retenu, « il convient de réduire le plus possible l'exposition aux résidus d'OE » (voir §4.1 de la norme).

Le fabricant documente le choix de l'OE comme agent stérilisant en s'attachant à préciser les raisons le contraignant à ce choix. En outre, les mesures prises en conception (choix des matériaux, design des DM ...) pour réduire les résidus sont aussi détaillées.

⇒ En phase de validation du procédé de stérilisation

La norme NF EN ISO 10993-7 donne le moyen de calculer les limites admissibles d'OE (et dérivés) par DM, en fonction de la durée de contact, de la masse corporelle du patient, et de l'utilisation simultanée de plusieurs DM susceptibles d'exposer le patient aux résidus de stérilisation à l'OE.

Le fabricant prend en compte la masse corporelle du patient cible (§4.3.1 de la norme). Une attention particulière est portée dans le cas des nourrissons ou des nouveau-nés prématurés, en prenant une hypothèse de poids en rapport avec cette population.

En ce qui concerne l'utilisation simultanée de plusieurs DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène, la norme prévoit un facteur de minoration par défaut de 0,2, correspondant à l'utilisation simultanée de 5 DM.

⁴ NF EN ISO 10993-7 : Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Le fabricant prend en considération les conditions d'environnement d'utilisation prévisibles de son DM et abaisse en conséquence les limites admissibles, les situations cliniques en néonatalogie ou en soins intensifs conduisant fréquemment à l'utilisation d'un nombre élevé de DM. Aussi, les hypothèses sont formulées et démontrées en conséquence.

La norme prévoit également la prise en compte de la désorption se produisant en zone de stockage ou en quarantaine (§5.3 de la norme). Il convient alors de documenter et de démontrer cette désorption dans les conditions les plus défavorables afin de déterminer le temps minimum requis après stérilisation pour que les produits atteignent un niveau égal ou en deçà de la limite résiduelle définie.

Il y a enfin lieu de préciser que la réduction des résidus d'OE, ainsi que la recherche d'alternatives à ce procédé de stérilisation devront être poursuivies tout au long de la vie du DM et en tenant compte de l'état de l'art.

9. Annexe 9 : Décision de Police Sanitaire de l'ANSM, publiée en septembre 2015



Décision du 10/09/2015 fixant des conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Cadre et modalités de mise en application

Octobre 2015

ansm.sante.fr

Table des matières

1.	Quel est le contexte de cette décision de police sanitaire?	4
2.	La décision interdit-elle la mise sur le marché en France des DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène ?	4
3.	A quoi correspond le délai de 6 mois pour l'entrée en vigueur de cette décision ?	4
4.	Quels sont les dispositifs médicaux concernés par la décision ?	5
5.	Quels sont les dispositifs médicaux exclus de la décision ?	5
6.	Quelle est la population de patients ciblée par la décision ?.....	5
7.	Qu'en est-il des dispositifs qui ne sont pas destinés par le fabricant à une population spécifique et qui sont utilisés chez l'adulte comme chez le nouveau-né prématuré, nouveau-né ou le nourrisson ? ...	5
8.	Qui transmet l'information aux établissements de santé?	6
9.	Qui est le destinataire de l'information ?	6
10.	Quelle est l'information à transmettre ?	6
11.	Quelle catégorie d'exposition est concernée ?.....	6
12.	Quelle est la donnée à transmettre pour un dispositif de la catégorie « contact prolongé » ou « contact permanent » ?.....	6
13.	Quelle est la donnée à transmettre pour un dispositif de la catégorie « contact limité »?	7
14.	Le fabricant doit-il transmettre les résultats de dosage des résidus lot par lot ?	7
15.	Quelle méthode d'extraction des résidus le fabricant doit-il utiliser ?	7
16.	L'acheteur doit-il sélectionner le dispositif avec le moins de résidus ?.....	7
17.	Les situations particulières prévues par la norme NF EN ISO 10993-7 sont-elles concernées par la décision?.....	8
18.	La décision s'applique-t-elle aux champs prévus pour être en contact avec de la peau intacte ?	8
19.	Comment s'applique cette décision dans le cas des sets ou kits de soins ?.....	8
20.	Cette décision s'applique-t-elle dans le cas des accessoires de pose dans un set de soins ? ..	8
21.	Quand l'information est-elle à transmettre à l'établissement de santé ?.....	8
22.	Quel est le support de l'information ?	9
23.	Pourquoi seuls les établissements de santé sont concernés par cette décision ?	9
24.	Qu'entend-on par libération des produits ?	9
25.	A quoi correspondent les limites admissibles?.....	9

- 26. Que faire si un fabricant ne transmet pas l'information demandée ?..... 11
- 27. Quelle est la masse corporelle du patient à prendre en compte? Quel facteur de concomitance ? 11
- 28. A qui s'adresser pour une demande d'information ?..... 11

1. Quel est le contexte de cette décision de police sanitaire?

Le marquage CE au titre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux (DM) implique la conformité aux exigences essentielles de l'annexe 1 de la directive. Le respect des normes européennes harmonisées au titre de la directive confère une présomption de conformité aux exigences essentielles. Dans le cas présent, l'ANSM considère que la norme harmonisée NF EN ISO 10993-7 spécifiant notamment les limites admissibles des résidus issus de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OE) comporte des lacunes lorsqu'il s'agit de l'appliquer à des dispositifs médicaux permettant la prise en charge de patients dont la masse corporelle n'est pas de 70 kg et pour lesquels plus de 5 DM stérilisés à l'OE sont utilisés simultanément.

Aussi, la seule application de la norme n'est-elle pas suffisante pour démontrer la conformité aux exigences essentielles associées à la maîtrise des résidus issus de la stérilisation à l'OE pour les DM permettant la prise en charge de patients nouveau-nés prématurés, nouveau-nés et nourrissons. Dans l'attente d'une modification de la norme sur ces aspects et dans un contexte plus général de réduction de l'exposition de la population aux substances CMR¹, cette décision doit permettre aux établissements de santé de disposer d'informations sur les résidus d'OE et de choisir les DM les mieux adaptés à la prise en charge des patients nouveau-nés prématurés, nouveau-nés et nourrissons. La prise en charge des patients et la continuité des soins demeurent la priorité.

2. La décision interdit-elle la mise sur le marché en France des DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène ?

La décision de police sanitaire n'interdit pas la mise sur le marché des DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Elle vise à informer les établissements de santé des quantités d'oxyde d'éthylène susceptibles d'être délivrées aux patients lors de l'utilisation de ces DM. Cette information doit permettre aux acheteurs de guider leur choix lorsque les dispositifs sont utilisés chez les nouveau-nés prématurés, nouveau-nés et nourrissons.

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est une technique reconnue et largement utilisée, notamment pour les dispositifs médicaux à usage unique. Les dispositifs concernés sont principalement constitués de matériaux thermosensibles, ou ne supportant pas l'irradiation ou la vapeur d'eau. Le recours à cette technique n'est pas remis en cause. Néanmoins, les limites admissibles de résidus d'OE doivent être adaptées au regard de la population sur laquelle sont utilisés les dispositifs lorsqu'il s'agit de nouveau-nés prématurés, nouveau-nés et nourrissons. L'information transmise par le fabricant permet à l'établissement de santé de faire un choix en privilégiant les DM pour lesquels les résidus d'OE sont parmi les plus bas.

3. A quoi correspond le délai de 6 mois pour l'entrée en vigueur de cette décision ?

Le délai de 6 mois entre la publication de la décision et son entrée en vigueur doit permettre au fabricant de mettre en œuvre la procédure par laquelle l'information demandée sera transmise aux établissements de santé. Il ne constitue pas un délai de révision ou de mise en conformité, de la procédure de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

¹ Substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

4. Quels sont les dispositifs médicaux concernés par la décision ?

La décision s'applique aux dispositifs médicaux relevant de la directive 93/42/CEE, dans la mesure où ceux-ci sont :

- utilisés dans les établissements de santé pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés, des nouveau-nés et des nourrissons,
- stérilisés à l'OE,
- en contact direct ou indirect avec le corps du patient. Durant ce contact, ils exposent en effet le patient aux résidus de stérilisation qu'ils peuvent relarguer.

Ex. de dispositifs concernés : cathéters, prolongateurs, seringues, poches de nutrition.

5. Quels sont les dispositifs médicaux exclus de la décision ?

Les dispositifs médicaux ne faisant pas partie du champ d'application de la décision sont les suivants :

- Les dispositifs médicaux qui ne sont pas vendus en l'état stérile,
- Les dispositifs médicaux stérilisés à l'OE dans les établissements de santé,
- Les dispositifs médicaux stérilisés par une autre méthode que l'OE,
- Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*,
- Les dispositifs médicaux implantables actifs,
- Les dispositifs médicaux lorsqu'ils n'ont pas été achetés par un établissement de santé (privé ou public).
- Les dispositifs médicaux lorsqu'ils sont vendus en pharmacie de ville ou grandes surfaces, ceux utilisés par les prestataires de soins à domicile. Les établissements médico-sociaux ne sont pas non plus concernés par cette décision.

6. Quelle est la population de patients ciblée par la décision ?

La décision concerne les dispositifs médicaux achetés et utilisés dans les établissements de santé pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés (nés avant terme), des nouveau-nés (0-28 jours) et des nourrissons (enfants de moins de deux ans).

7. Qu'en est-il des dispositifs qui ne sont pas destinés par le fabricant à une population spécifique et qui sont utilisés chez l'adulte comme chez le nouveau-né prématuré, nouveau-né ou le nourrisson ?

Pour beaucoup de produits, les fabricants de dispositifs médicaux ne précisent pas pour quelles populations de patients, en termes d'âge ou de masse corporelle, les DM sont utilisables. Certains de ces DM sont utilisés par les établissements de santé pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés, des nouveau-nés et des nourrissons. L'information sur la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène à transmettre à l'établissement de santé concerne ces dispositifs.

Ex. : seringues, prolongateurs, rampe de robinets.

8. Qui transmet l'information aux établissements de santé ?

La décision demande aux fabricants des DM concernés de transmettre aux établissements de santé, via leurs distributeurs le cas échéant, une donnée concernant les résidus d'OE issue de la stérilisation.

En effet, seul le fabricant a accès à cette information qui est une des données présentes dans le dossier de marquage CE.

9. Qui est le destinataire de l'information ?

L'information est à transmettre à l'acheteur des établissements de santé qui sélectionne, à travers sa procédure de d'appel d'offres ou de mise en concurrence, les DM de son établissement.

Pour un même usage, cette information permet à l'acheteur de retenir le dispositif limitant au mieux l'exposition aux résidus d'OE du patient nouveau-né prématuré, nouveau-né et du nourrisson.

10. Quelle est l'information à transmettre ?

La décision demande aux fabricants des DM concernés de transmettre aux établissements de santé, via leurs distributeurs le cas échéant, une donnée concernant les résidus d'OE issue de la stérilisation. Dans la mesure où le fabricant applique et revendique la norme NF EN ISO 10993-7, il a défini au cours de la validation de son processus de stérilisation des valeurs limites de résidus de stérilisation (fonction notamment de la durée de l'utilisation ou du contact avec le patient). Ces valeurs constituent des critères, parmi d'autres, permettant de libérer le produit en vue de sa mise sur le marché. L'information à transmettre est l'une de ces valeurs limites définies par le fabricant, et correspond à la quantité maximum de résidus délivrés au patient pendant les premières 24 h d'utilisation, ou sur la durée d'utilisation si le DM est utilisé moins de 24 h.

La décision requiert donc la transmission d'une donnée présente dans le dossier de marquage CE du fabricant.

11. Quelle catégorie d'exposition est concernée ?

Lors de l'établissement des limites de résidus de stérilisation à l'OE, la norme NF EN ISO 10993-7 prévoit trois catégories d'exposition aux résidus de stérilisation en fonction de la durée de l'utilisation ou du contact du dispositif avec le corps patient :

- i. Jusqu'à 24h, pour un contact limité,
- ii. Plus de 24h et jusqu'à 30 jours, pour un contact prolongé,
- iii. Plus de 30 jours, pour un contact permanent.

Les dispositifs des trois catégories d'exposition sont concernés par la décision.

12. Quelle est la donnée à transmettre pour un dispositif de la catégorie « contact prolongé » ou « contact permanent » ?

Pour les dispositifs à contact prolongé ou à contact permanent, l'information à transmettre est la quantité maximale d'OE délivrée au patient qui ne doit pas être dépassée sur les premières 24h de la période d'exposition (μg par dispositif). Cette limite d'OE par dispositif sur les premières 24h de la période d'exposition est définie par le fabricant au moyen de la norme NF EN ISO 10993-7 et constitue l'un des critères qui permet au fabricant de libérer son produit en termes de résidus de stérilisation.

13. Quelle est la donnée à transmettre pour un dispositif de la catégorie « contact limité » ?

Pour les dispositifs à contact limité, pouvant être utilisés 24h ou moins, l'information à transmettre est la quantité maximale d'OE délivrée au patient qui ne doit pas être dépassée sur la durée d'exposition, c'est à dire la durée d'utilisation prévue par le fabricant (μg par dispositif).

Cette limite d'OE par dispositif sur la durée d'exposition est définie par le fabricant au moyen de la norme NF EN ISO 10993-7 et constitue l'un des critères qui permet au fabricant de libérer son produit en termes de résidus de stérilisation.

14. Le fabricant doit-il transmettre les résultats de dosage des résidus lot par lot ?

Quelle que soit la méthode choisie par le fabricant pour libérer ses produits en termes de résidus d'OE (dosage des résidus de chacun des lots ou courbes de dissipation), il a défini une limite d'OE par dispositif sur les premières 24h de la période d'exposition ou sur la durée d'utilisation si le DM est utilisé moins de 24h.

Le fabricant n'est pas tenu de fournir les résultats des dosages sur chacun des lots mais la limite de résidus fixée par dispositif sur les premières 24h de la période d'exposition, ou sur la durée d'utilisation si le DM est utilisé moins de 24 h. Cette limite est l'un des critères qui lui sert pour libérer son produit en termes de résidus d'OE de stérilisation (voir questions 12 et 13).

15. Quelle méthode d'extraction des résidus le fabricant doit-il utiliser ?

Les limites de résidus définies par le fabricant basées sur la norme NF EN ISO 10993-7 sont indépendantes de la méthode d'extraction utilisée par celui-ci pour recueillir les résidus issus de la stérilisation et susceptibles d'exposer le patient lors de l'utilisation. La norme prévoit deux méthodes (l'extraction exhaustive ou l'extraction par simulation d'utilisation). A travers cette décision, l'ANSM n'impose pas l'utilisation de l'une ou l'autre de ces méthodes et ne décrit pas le mode opératoire correspondant.

16. L'acheteur doit-il sélectionner le dispositif avec le moins de résidus ?

Sans faire obstacle à la prise en charge des nouveau-nés prématurés, nouveau-né et des nourrissons, il est attendu de l'acheteur de sélectionner les produits dont les résidus sont parmi les plus bas.

A ce jour, certains fabricants ont défini des limites de résidus correspondant à un adulte de 70 kg, de l'ordre de quelques mg d'OE délivré au patient sur les 24 premières heures de la période d'exposition, alors que l'ordre de grandeur de cette limite pour un nouveau-né est de la centaine de μg .

17. Les situations particulières prévues par la norme NF EN ISO 10993-7 sont-elles concernées par la décision?

La norme NF EN ISO 10993-7 prévoit plusieurs situations particulières où les limites qu'elle définit sont spécifiques :

1. Les lentilles intraoculaires,
2. Les séparateurs de cellules sanguines (aphérèse),
3. Les oxygénateurs sanguins,
4. Les dispositifs pour la circulation extracorporelle,
5. Les dispositifs de purification sanguine (hémodialyseurs),
6. Les champs en contact avec peau intacte.

A l'exception des champs prévus pour être en contact avec de la peau intacte où les exigences de la norme NF EN ISO 10993-7 se limitent à la vérification de l'absence d'irritation locale due aux résidus, les autres situations particulières prévues par la norme sont aussi concernées par la décision.

18. La décision s'applique-t-elle aux champs prévus pour être en contact avec de la peau intacte ?

La décision ne s'applique pas aux champs prévus pour être en contact avec de la peau intacte. Dans ce cas, les exigences de la norme NF EN ISO 10993-7 se limitent à la vérification de l'absence d'irritation locale due aux résidus de stérilisation (voir question 17 également).

19. Comment s'applique cette décision dans le cas des sets ou kits de soins ?

La norme NF EN ISO 10993-7 prévoit le cas des systèmes à dispositifs multiples pour lesquels elle précise que les limites d'OE définies par le fabricant s'appliquent individuellement pour chaque dispositif en contact avec le patient. Dans ce cas, l'information à transmettre correspond à la somme des limites associées à chaque dispositif en contact avec le patient présent dans le kit. L'intérêt pour l'acheteur de l'établissement de santé est de pouvoir utiliser cette donnée comme critère parmi d'autres pour sélectionner un DM.

20. Cette décision s'applique-t-elle dans le cas des accessoires de pose dans un set de soins ?

Dans la mesure où l'accessoire répond aux conditions précisées à la question 4 de ce document, la décision s'applique aussi dans ce cas.

21. Quand l'information est-elle à transmettre à l'établissement de santé ?

Les fabricants communiquent systématiquement l'information sur les quantités résiduelles d'OE dans les éléments de réponse aux appels d'offres/consultations des établissements de santé.

A la suite d'une nouvelle validation de la procédure de stérilisation, si l'information donnée lors de l'appel d'offre est modifiée, le fabricant signale le changement à l'établissement de santé et communique la nouvelle valeur lors de la première commande des produits concernés.

22. Quel est le support de l'information ?

La décision n'impose pas le support de l'information et laisse le choix au fabricant d'utiliser le moyen adapté pour lui et permettant à l'établissement de santé de recevoir l'information demandée pour les dispositifs qu'ils utilisent.

Ex. : étiquetage ou notice ou élément d'une fiche technique lors des consultations d'appels d'offres.

23. Pourquoi seuls les établissements de santé sont concernés par cette décision ?

Cette décision vise la population des nouveau-nés prématurés, nouveau-nés et nourrissons recevant les soins les plus lourds, nécessitant une attention particulière dans un contexte clinique complexe. Ces patients, pour lesquels l'utilisation des dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène est très fréquente, sont principalement pris en charge dans les établissements de santé.

24. Qu'entend-on par libération des produits ?

La libération est l'étape de la fabrication au cours de laquelle il est démontré que la fabrication et la procédure de stérilisation, appliquées aux dispositifs, respectent les conditions prédéfinies et validées. Dans le cas de DM stérilisés à l'OE, parmi les critères de libération définis par le fabricant, certains portent sur les niveaux de résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Une fois la libération acquise, les produits peuvent être mis sur le marché et ce sont ces niveaux de résidus que le fabricant garantit et communique aux établissements de santé utilisateurs.

25. A quoi correspondent les limites admissibles ?

La norme NF EN ISO 10993-7 définit la limite admissible comme la quantité la plus grande d'OE considérée comme acceptable du fait de l'exposition à un dispositif médical.

La norme prévoit une à plusieurs limites selon la durée de l'exposition et pour tous les DM, la norme spécifie une dose à ne pas dépasser lors des 24 premières heures d'exposition (d'utilisation). Cette valeur a été choisie par l'ANSM comme référence à transmettre aux établissements de santé dans le cadre de cette décision.

Informations complémentaires :

Pour chacun de ses DM le fabricant détermine la dose délivrée au patient lors de son utilisation et cette dose ne doit pas dépasser les limites admissibles calculées par le fabricant au moyen de la norme :

Pour un DM à exposition limitée (1 jour ou moins), la limite admissible s'exprime en dose moyenne journalière qui ne doit pas être dépassée.

Pour un DM à exposition prolongée (plus de 1 jour et jusqu'à 30 jours), les limites admissibles qui ne doivent pas être dépassées comprennent la dose moyenne journalière ($\mu\text{g}/\text{J}$), la dose maximale sur les premières 24 h (μg) et la dose maximale sur 30 jours (μg).

Pour un DM à exposition permanente (plus de 30 jours), les limites admissibles qui ne doivent pas être dépassées comprennent la dose moyenne journalière (μg), la dose maximale sur les premières 24 h (μg), la dose maximale sur les premières 30 jours (μg), et la dose sur toute une vie (μg).

26. Que faire si un fabricant ne transmet pas l'information demandée ?

Dans ce cas il est conseillé de sélectionner un autre DM pour lequel le fabricant a fourni l'information sur les niveaux de résidus d'OE et de privilégier celui ou ceux qui présentent les taux les plus bas.

Les difficultés pour obtenir cette information peuvent être signalées à l'ANSM : dmdpt@ansm.sante.fr

27. Quelle est la masse corporelle du patient à prendre en compte? Quel facteur de concomitance ?

Les hypothèses de masse corporelle du patient et de la concomitance pour calculer les limites admissibles d'OE relèvent de la responsabilité du fabricant. En tout état de cause, les hypothèses retenues prennent en compte l'utilisation réelle du dispositif.

28. A qui s'adresser pour une demande d'information ?

Les demandes d'information complémentaires peuvent être envoyées à l'adresse suivante : dmdpt@ansm.sante.fr

Bibliographie

1. Directive européenne 93/42/CEE modifiée relative aux dispositifs médicaux, (1993).
2. AFNOR. Dispositifs médicaux -- Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. 2013.
3. AFNOR. Évaluation biologique des dispositifs médicaux. Partie 1: Evaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque 2010.
4. Directive 98/8/CE du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides, (1998).
5. Règlement n°528/2012 du 22 mai 2012. [www.eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32012R0528&from=fr) [Internet]. 2012 juin 27. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32012R0528&from=fr>.
6. Infections nosocomiales. www.inserm.fr [Internet]. 2015 Février. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/infections-nosocomiales>.
7. Agents transmissibles non conventionnels (ATNC). www.inrs.fr [Internet]. 2013 juillet. Available from: [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCMCJ/Prions?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCMCJ/Prions?OpenDocument).
8. Y. B. Les procédés de stérilisation 2008. Available from: <http://www.sterilisation-hopital.com/post/2008/10/25/Les-procedes-de-sterilisation>.
9. Stermed stérilisation oxyde d'éthylène. www.stermed.fr [Internet]. Available from: <http://www.stermed.fr/stermed-sterilisation-oxyde-ethylene.html>.
10. IARC. Monographie Oxyde d'éthylène 2015. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-28.pdf>.
11. Fiche toxicologique - Oxyde d'éthylène. INRS [Internet]. 2012. Available from: <file:///C:/Users/Betty/Downloads/ft70.pdf>.
12. . !!! INVALID CITATION !!!
13. Directive européenne 2006/121/CEE modifiant la directive européenne 67/548/CEE afin de l'adapter au règlement (CE) n°1907/2006 REACH, (2006).
14. Règlement européen n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), (2006).
15. Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O, Ehrenberg L. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *British journal of industrial medicine*. 1979;36(4):276-80.
16. Circulaire du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation, (1979).
17. AFNOR. Evaluation biologique des dispositifs médicaux. Partie 1 - Partie 1: Evaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque. 2010.
18. AFNOR. Evaluation biologique des dispositifs médicaux. Partie 7 - Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. 2008.
19. médical D. Tire-lait Kitett Box automatique 2015. Available from: <http://www.dtf.fr/fr/tire-lait/30-kitett-box-automatique.html>.
20. LGL C. Biberons et Tétines stériles à usage unique 2015. Available from: <http://cairgl.com/produits/front-home/list/idRub/25/idSSRub/26/idGammeRub/29>.
21. Pharma2m. MAM Kit d'allaitement : Tire-lait manuel + 2 biberons anti-colique 2015. Available from: <http://www.pharma2m.com/allaitement/4592-mam-kit-d-allaitement-tire-lait-manuel-2-biberons-anti-colique.html>.
22. mpedia. Les nouettes. 2014.
23. Vygon. Catalogue 2015. Available from: <https://www.vygon.com/fr/catalogue/>.
24. SofraMédical. Canules aortiques pédiatriques 2013. Available from: <http://www.soframedical.fr/canules-aortiques-peacutediatriques.html>.

25. AFNOR. Evaluation biologique des dispositifs médicaux. Partie 17 – Etablissement des limites admissibles des substances relargables. 2009.
26. IGAS. Enquête IGAS – Tome I : Rapport définitif. IGAS, 2012.
27. Enquête IGAS. site de l'IGAS [Internet]. 2012 juillet. Available from: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-032P_TOME_I_RAPPORT_DEFINITIF.pdf.
28. Dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et utilisés dans les services de néonatalogie et pédiatrie - Rappel de la réglementation, (2014).

Table des matières

Liste du personnel enseignant 2015-2016	1
Note	4
Serment	5
Remerciements et dédicaces	1
Abréviations	2
Introduction.....	4
I. Les DM : définition, classification et mise sur le marché	5
1. Définition du DM	5
2. Classification des DM	6
3. Les acteurs du circuit des DM.....	7
a. Les opérateurs économiques	7
b. Les autorités compétentes et instances législatives	8
4. Mise sur le marché des DM par un dossier de marquage CE.....	9
5. L'évaluation biologique des DM : des tests pour s'assurer de la sécurité et de la performance du DM	10
6. Les infections nosocomiales : une priorité de Santé Publique depuis les années 1980	11
II. Les biocides	12
1. Réglementation et définition des biocides	12
2. Applications dans le secteur médical	12
3. Classification des biocides.....	12
4. Un règlement qui exclut les matériaux en contact avec des denrées alimentaires (MCDA)	13
III. La stérilisation des DM	14
1. Définitions	14
2. Les agents pathogènes	15
a. Les bactéries.....	15
b. Les virus	15
c. Les levures et champignons	15
d. Les ATNC.....	16
3. Les différents modes de stérilisation des DM (8).....	18
a. La chaleur sèche ou Four Poupinel.....	18
b. La chaleur humide sous pression ou l'autoclave.....	18
c. Les radiations ionisantes	18

d.	L'oxyde d'éthylène (OE)	19
e.	Le formaldéhyde.....	20
IV.	L'OE : une méthode de stérilisation qui a fait couler beaucoup d'encre	21
1.	Propriétés de l'OE (9)	21
a.	Propriétés physico-chimiques de l'OE.....	21
b.	Propriétés toxiques aiguës et subaiguës de l'OE.....	21
c.	Propriétés cancérogènes de l'OE.....	22
d.	Propriétés mutagènes de l'OE.....	22
e.	Propriétés reprotoxiques de l'OE	22
2.	Métabolisme de l'OE	23
3.	Différentes classifications de l'OE	24
4.	Des dates importantes dans l'histoire de la stérilisation à l'OE	25
a.	La circulaire du 7 décembre 1979	25
Premières applications de l'OE :.....	25	
Etudes épidémiologiques sur une cohorte de professionnels exposés au gaz d'OE :.....	25	
Des incidents rapportés dans différents pays :	25	
Travail du ministère de la santé sur une limitation de l'usage de l'OE :	25	
b.	La classification du CIRC en 1994	26
5.	L'élaboration de la norme 10993-7 relatives aux ROE en 1996	26
V.	Les DM stérilisés à l'OE en pédiatrie et néonatalogie	29
1.	Les DM couramment utilisés en pédiatrie et en néonatalogie	29
a.	Tire-lait	29
Définition.....	29	
Applications.....	29	
Classification.....	30	
b.	Biberons.....	31
Définition et application.....	31	
Classification.....	31	
c.	Tétines	32
Définition et application.....	32	
Classification.....	32	
d.	Kits d'allaitement.....	33
Définition et application.....	33	
Classification.....	33	

e.	Nouettes.....	34
	Définition et application.....	34
	Classification.....	34
f.	Cathéters	35
	Définition.....	35
	Classification.....	35
g.	Canules	37
	Définition et applications	37
	Classification.....	37
h.	Prolongateurs	38
	Définition et applications	38
	Classification.....	38
i.	Seringues	39
	Définition et applications	39
	Classification.....	39
j.	Sonde naso-gastrique d'alimentation pédiatrique.....	40
	Définition et applications	40
	Classification.....	40
2.	Pourquoi l'OE pose-t-il problème en pédiatrie et néonatalogie?	41
	a. Les nouveau-nés et prématurés : une population spécifique et vulnérable.....	41
	b. Une norme à adapter en fonction de la population cible	41
3.	Le scandale sanitaire des biberons de 2011.....	42
	a. L'origine du scandale : un biberon révolutionnaire qui met le feu aux poudres	42
	b. Les réactions des acteurs du DM entre 2012 et 2014.....	43
	L'enquête de l'IGAS (25) :	43
	Contrôle du marché par l'ANSM :.....	46
	c. Les conséquences.....	46
4.	Vers un durcissement de la réglementation concernant l'OE.....	47
	a. Décision de Police Sanitaire de l'ANSM.....	47
	b. D'autres actions à mener sur du long terme	48
	Liste des annexes.....	50
	Annexes	51
	1. Annexe 1 : Règles de classification des DM issues de la Directive européenne 93/42/CEE.	51

2. Annexe 2 : Exemple de tableau des exigences essentielles (EE) de la Directive européenne 93/42/CEE.....	57
3. Annexe 3 : Exemple de tableau décisionnel pour la gestion de risques.	59
4. Annexe 4 : Essais d'évaluation biologique des DM à réaliser en fonction de la nature et la durée de contact avec le patient.....	60
5. Annexe 5 : Circulaire du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'OE pour la stérilisation	61
6. Annexe 6 : Extrait de la norme NF EN ISO 10993-1 : 2010 qui décrit les différentes catégories d'exposition prises en compte dans l'évaluation biologique des DM	62
7. Annexe 7 : Article du Nouvel Observateur publié dans l'édition du 17 novembre 2011.....	63
8. Annexe 8 : Rappel à la réglementation de l'ANSM, publié en juillet 2014	66
9. Annexe 9 : Décision de Police Sanitaire de l'ANSM, publiée en septembre 2015	70
Bibliographie.....	81
Table des matières	83
Table des illustrations.....	87

Table des illustrations

Figure 1 : extrait du Règlement n°528/2012 concernant la mise sur le marché des biocides.....	13
Figure 2 : Graphique représentant les principaux germes responsables d'infections nosocomiales dans les établissements de santé français (6).....	15
Figure 3 : Conformations spatiales des protéines prions PrPc et PrPsc.....	16
Figure 4 : Tableau des risques infectieux liés aux ATNC en fonction des tissus/fluides humains (7) ...	17
Figure 5 : Les différentes phases du processus de stérilisation à l'OE	20
Figure 6 : Formule développée de la molécule d'OE.....	21
Figure 7 : Représentation en 3D de la molécule d'OE.....	21
Figure 8 : Métabolisme probable de l'OE chez l'espèce humaine(10)	23
Figure 9 : Exemples de DM qui entrent en contact avec des surfaces selon l'ISO 10993-1 (16)	27
Figure 10 : Exemples de DM qui entrent en contact avec l'extérieur selon l'ISO 10993-1 (17).....	27
Figure 11 : Exemples de DM implantables selon l'ISO 10993-1: 2010 (17).....	27
Figure 12 : Tableau récapitulatif des limites admissibles en ROE fixées dans les 2 versions de l'ISO 10993-7 : 1996.....	28
Figure 13 : Tire-lait automatique Kitett de DTF (18)	29
Figure 14 : Biberon Nutricair de Cair LGL (19).....	31
Figure 15 : Tétine Nutricair de Cair LGL (20)	32
Figure 16 : Kit d'allaitement MAM (20)	33
Figure 17 : Exemple de nourette	34
Figure 18 : Cathéter de Vygon (22)	35
Figure 19 : Canule de réinjection aortique pédiatrique de SofraMédical (23)	37
Figure 20 : Prolongateurs et filtres (néonataux / pédiatriques) lipidiques de Vygon (24)	38
Figure 21 : Seringues Nutrisafe 2 réutilisables de Vygon (23).....	39
Figure 22 : Sonde naso-gastrique dite de gavage de Vygon (23)	40
Figure 23 : Carte de la stérilisation des biberons et des tétines à l'OE en Europe (26)	44

TITRE DE LA THÈSE : La biocompatibilité des résidus d'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation des dispositifs médicaux utilisés en service de pédiatrie et de néonatalogie.

AUTEUR : Betty Clerc

RESUMÉ :

Depuis les années 1950, l'oxyde d'éthylène a été utilisé comme méthode de stérilisation pour la plupart des dispositifs médicaux à usage unique. La découverte des propriétés cancérigènes et mutagènes de ce gaz dans les années 1970 et un scandale sanitaire en 2011 ont remis en question le rapport bénéfices / risques de l'oxyde d'éthylène, notamment pour les populations vulnérables telles que les nourrissons, les nouveau-nés et les prématurés.

Ces différents événements ont poussé le gouvernement et l'ANSM à engager des actions préventives telles que la consolidation de la réglementation actuelle concernant l'utilisation de l'oxyde d'éthylène : elle possède toujours un rapport bénéfices / risques favorable, mais nécessite une attention toute particulière en ce qui concerne les populations vulnérables comme les nouveau-nés et les nourrissons.

L'ANSM réfléchit également à d'autres solutions sur le long terme comme par exemple l'encadrement de la mise sur le marché des dispositifs médicaux et la recherche de méthodes de stérilisation alternatives possédant la même efficacité.

MOTS-CLÉS : dispositifs médicaux – biocompatibilité – oxyde d'éthylène – stérilisation – pédiatrie – néonatalogie - réglementation

Dijon, le
Pour accord,

Le Président du Jury,

Vu le Vice-Doyen,

Y. ARTUR