

# Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène

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

Octobre 2015

## SOMMAIRE

---

1. AVANT PROPOS
2. CONTEXTE ET OBJECTIF DES TRAVAUX
3. DOCUMENTS DE REFERENCE
4. STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE DES DM UTILISES DANS LES SERVICES DE NEONATOLOGIE ET DE PEDIATRIE
5. REGLEMENTATION ET NORME : RESIDUS D'OXYDE D'ETHYLENE
6. SONDES DE NUTRITION ENTERALE : CONTROLE DU MARCHE – PARTIE 1
  - 6.1. Protocole
  - 6.2. Résultats des dosages
  - 6.3. Informations issues de l'enquête
  - 6.4. Respect des limites admissibles fixées par les fabricants
7. CAS DU PREMATURE DE 1 KG : APPLICATION DE LA NORME
8. SONDES DE NUTRITION ENTERALE : CONTROLE DU MARCHE – PARTIE 2
  - 8.1. Résultats des dosages
9. MISE EN ŒUVRE DE LA NORME NF EN ISO 10993-7 PAR LES FABRICANTS
10. CONCLUSIONS
  
11. ANNEXES
  - Annexe 1 – Dispositifs médicaux à usage unique stériles
  - Annexe 2 – Limites admissibles des résidus de stérilisation à l'OE pour un patient de 70 kg
  - Annexe 3 – Limites admissibles des résidus de stérilisation à l'OE pour un patient de 1 kg
  - Annexe 4 – Résultats des dosages OE, sondes de nutrition entérale – Partie 1
  - Annexe 5 – Résultats des dosages ECH, sondes de nutrition entérale – Partie 1
  - Annexe 6 – Fabricants du contrôle de marché
  - Annexe 7 – Rappel de la réglementation
  - Annexe 8 – Dosages OE et ECH – Partie 2 : sondes de nutrition entérale issues des stocks hôpitaux ou distributeurs
  - Annexe 9 – Formulaire d'enquête fabricants - 2013

## 1. AVANT PROPOS

Les substances chimiques, d'origine naturelles ou bien issues de l'activité humaine, sont omniprésentes dans notre environnement quotidien, et l'exposition à certaines d'entre elles peut avoir des conséquences sur notre santé. Aussi, plusieurs législations ont progressivement été mises en place au niveau européen afin d'identifier, de limiter, voire d'interdire l'utilisation des substances dangereuses tout en permettant l'accès à l'information les concernant et en favorisant la substitution de ces produits<sup>1</sup>.

Parmi les substances les plus préoccupantes pouvant faire l'objet de ces mesures se trouvent notamment les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien ainsi que les substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP<sup>2</sup>.

En complément, à travers son plan de prévention des risques liés à l'environnement prévu dans le code de la santé publique<sup>3</sup>, la France mobilise les acteurs concernés pour réduire l'exposition à ces catégories de substances. Les objectifs de ce plan prévoient la prise en compte des vulnérabilités, notamment celles liées à l'âge ou à l'état de santé de populations spécifiques ainsi que la mise en place d'actions de prévention de l'exposition à certains facteurs physiques, biologiques ou chimiques<sup>4</sup>.

Le secteur industriel des produits de santé intègre aussi ces préoccupations. Ainsi, concernant les dispositifs médicaux, la réglementation 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 CMR [...]*<sup>5</sup> ». C'est le cas du DEHP<sup>6</sup>, une substance CMR (perturbateur endocrinien) de la famille des phtalates utilisé comme plastifiant dans les matières à base de polychlorure de vinyle (PVC) flexible et ayant fait l'objet de mesures spécifiques récemment<sup>7</sup>.

Dans ce contexte et s'inscrivant logiquement dans cette démarche globale de réduction de l'exposition de la population aux substances CMR, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est intéressée à l'usage de l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant des dispositifs médicaux en particulier ceux utilisés chez les nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et nourrissons qui constituent une population potentiellement plus vulnérable.

Parmi les différentes techniques de stérilisation disponibles, l'oxyde d'éthylène est en effet largement utilisé, 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. Cette technique a fait ses preuves en matière d'efficacité microbiologique. Néanmoins, dans la mesure où l'oxyde d'éthylène est une substance classée carcinogène de catégorie 1B et mutagène 1B selon le règlement CLP, cette technique comporte des contraintes, notamment celle de la nécessaire maîtrise des résidus d'oxyde d'éthylène et de ses dérivés, présents dans les dispositifs à l'issue de la stérilisation et susceptibles d'exposer le patient lors de l'utilisation.

Les exigences relatives aux résidus de stérilisation des dispositifs médicaux à l'oxyde d'éthylène font l'objet d'une norme, la norme NF EN ISO 10993-7. Celle-ci a le statut de standard international, repris dans sa totalité et harmonisé au niveau européen. Cette norme a notamment pour objet de spécifier les limites admissibles des résidus d'oxyde d'éthylène (OE) issus de la stérilisation et précise que le fabricant qui stérilise à l'OE doit s'attacher à réduire l'exposition au niveau le plus bas possible

---

<sup>1</sup> Notamment REACH, le règlement CE N°1097/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances, et RoHS, la directive 2011/65/UE relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques.

<sup>2</sup> Règlement CE N°1272/2008, dit règlement « CLP », relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges et abrogeant la directive 67/548/CEE dans laquelle les substances visées sont de catégories 1 et 2.

<sup>3</sup> Articles L1311-6 et L1311-7.

<sup>4</sup> Contribution à l'Elaboration du 3ème Plan National Santé Environnement (PNSE3) – juin 2014.

<sup>5</sup> Exigence essentielle de l'annexe I de la directive CE 93/42/CEE modifiée, *relative aux dispositifs médicaux* et transposée en droit national par les articles L.5211-1 et suivants et R.5211-1 et suivants du code de la santé publique.

<sup>6</sup> Phtalate de di-2-éthylhexyle.

<sup>7</sup> Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A.

techniquement. Le respect des limites admissibles de résidus doit donc être considéré comme un objectif minimal de prévention des risques.

Aussi, l'ANSM a examiné la mise en œuvre de cette norme dans le cadre des sondes de nutrition entérale stérilisées à l'oxyde d'éthylène et utilisées en néonatalogie et en pédiatrie. Ce rapport présente en détail les informations issues de l'enquête adressée aux fabricants concernés ainsi que les résultats des dosages des résidus de stérilisation réalisés au sein des laboratoires de l'Agence sur certains de leurs produits.

Ce contrôle du marché, mené entre 2013 et 2014, a ainsi montré :

- d'une part, que certains fabricants ne prenaient pas en compte la masse corporelle du patient en néonatalogie ou en pédiatrie pour calculer les limites admissibles de résidus,
- d'autre part, qu'aucun fabricant ne prenait en compte l'environnement clinique d'un patient en néonatalogie ou en pédiatrie dans le coefficient d'exposition concomitante pour prendre en compte l'utilisation simultanée de plusieurs dispositifs médicaux susceptibles de relarguer de l'OE issu de la stérilisation, en vue de calculer les limites admissibles de résidus.

Les résultats de ces travaux montrent que les pratiques des fabricants doivent être améliorées en particulier en ce qui concerne la prise en compte de la spécificité de la population prise en charge dans les services de néonatalogie et pédiatrie.

A cet effet, l'Agence a adressé aux fabricants concernés des recommandations et les a publiées sur son site internet en juillet 2014.

L'Agence a aussi engagé une démarche visant à fixer les règles de mise sur le marché des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés chez le patient nouveau-né, nouveau-né prématuré et le nourrisson.

Enfin, l'Agence intervient actuellement auprès de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) afin notamment de préciser certaines exigences de la norme ISO 10993-7 lorsque les dispositifs stérilisés peuvent être utilisés chez la population sensible de néonatalogie et de pédiatrie.

Ces actions s'inscrivent logiquement dans une approche plus globale de prévention des risques liés à l'exposition aux substances dangereuses, tout en tenant compte de la nécessité d'assurer la continuité des soins. Dans le cas des produits de santé et plus précisément dans le cas de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, le bénéfice de l'utilisation d'un dispositif stérile assurant le maintien de fonctions vitales permet de justifier l'usage d'un dispositif stérilisé par cette méthode, le rapport bénéfice/risque de ce dispositif étant favorable. Néanmoins, la réduction des résidus ainsi que la recherche d'alternatives doivent être poursuivies.

## 2. CONTEXTE ET OBJECTIF DES TRAVAUX

L'oxyde d'éthylène est une substance classée carcinogène de catégorie 1B et mutagène 1B selon le règlement européen № 1272/2008 du 16/12/2008 (règlement dit « CLP ») relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges et remplaçant la directive européenne 67/548/CEE<sup>8</sup>. En 1994, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a classé cette substance carcinogène pour l'homme (groupe 1)<sup>9</sup>.

Compte tenu de cette toxicité, l'usage de l'oxyde d'éthylène est encadré voire interdit dans certaines applications comme par exemple la stérilisation des contenants alimentaires<sup>10</sup>. Dans le cas des produits de santé et des dispositifs médicaux (DM) en particulier, contrairement à d'autres produits d'usage courant, l'utilisation de ces produits se fait au regard du rapport bénéfice/risque dans un contexte clinique spécifique. Ainsi le risque lié aux résidus de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène est à examiner au regard du bénéfice de l'utilisation d'un dispositif médical assurant le maintien de fonctions vitales pour lequel la stérilisation garantit au patient un niveau de sécurité microbiologique nécessaire.

Pour autant, l'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant des dispositifs médicaux doit respecter un certains nombres d'exigences réglementaires et normatives, en particulier en ce qui concerne les résidus de stérilisation encore présents dans les dispositifs médicaux et susceptibles d'exposer le patient au moment de leur utilisation.

En avril 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS) a rappelé que l'usage des biberons et tétines vendus en l'état stérile, mis sur le marché par les fabricants en tant que dispositifs médicaux (stockage lait maternel, maîtrise des volumes administrés) est réservé aux nouveau-nés souffrant de pathologie grave. L'Afssaps a alors publié des recommandations à destination des fabricants de ces dispositifs les stérilisant à l'oxyde d'éthylène pour qu'ils réduisent notamment les seuils de résidus de stérilisation.

L'Agence a par ailleurs été sollicitée par la DGS et le Cabinet de la Ministre de la santé afin :

- d'évaluer le rapport bénéfice/risque des DM stérilisés à l'OE utilisés pour la nutrition entérale dans les services de pédiatrie et de néonatalogie (novembre 2011),
- et d'identifier les alternatives envisageables aux DM stérilisés à l'OE susceptibles d'exposer les nouveaux nés et nourrissons (décembre 2012).

L'ANSM a donc mené en réponse les actions suivantes :

- Une enquête sur l'utilisation de l'OE comme méthode de stérilisation pour les DM utilisés en néonatalogie et en pédiatrie et sur la disponibilité d'alternatives (2013);
- Un contrôle du marché des sondes de nutrition entérale utilisées en néonatalogie et pédiatrie comprenant (2013-2014) :
  - Une enquête auprès des fabricants de ces dispositifs sur la mise en œuvre de cette méthode de stérilisation et des exigences normatives;
  - Deux campagnes de mesures des résidus de stérilisation à l'OE sur certaines des sondes de nutrition entérale qu'ils fabriquent et stérilisent. Pour la première campagne, le prélèvement des échantillons s'est fait à la sortie de la période d'aération et pour la seconde, le prélèvement a eu lieu au plus près de l'utilisation des DM c'est-à-dire au sein des établissements de santé principalement.
- Un rappel de la réglementation à destination des fabricants et opérateurs de stérilisation qui utilisent l'oxyde d'éthylène (juillet 2014).

La suite du document présente une synthèse de ces actions et des informations recueillies.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> La classification est disponible sur le site suivant : <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>

<sup>10</sup> L'utilisation de l'oxyde d'éthylène en tant désinfectant pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires est encadrée par la directive européenne 98/8/CE relative à la mise sur le marché des produits biocides.

### 3. DOCUMENTS DE REFERENCE

Référence	Document
[R1]	Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, modifiée par la directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007
[R2]	NF EN ISO 10993-7 : 2008 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
[R3]	NF EN ISO 10993-17 : 2009 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : établissement des limites admissibles des substances relargables

### 4. STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE DES DM UTILISES DANS LES SERVICES DE NEONATOLOGIE ET DE PEDIATRIE

Afin d'estimer la part des dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène sur le territoire, trois services de néonatalogie, tous disposant d'une unité de soins intensifs et, pour deux d'entre eux, d'une unité de réanimation néonatale, ont été interrogés. Les données recueillies montrent que près de 85% des références à usage unique stériles utilisées dans ces services et susceptibles d'être en contact direct ou indirect avec le patient sont stérilisées à l'oxyde d'éthylène.

En effet, l'environnement du nouveau-né prématuré est constitué de dispositifs assurant la fonction respiratoire (intubation, ventilation assistée, lunettes à oxygène...), la nutrition (entérale, parentérale), l'administration de médicaments par perfusion, le contrôle des constantes vitales par différents capteurs (fréquence cardiaque, saturation O2...), le maintien, les soins .... Ces dispositifs peuvent être utilisés simultanément et sont renouvelés régulièrement pour certains. Ils sont en grande partie stérilisés à l'OE. Les sources de résidus de stérilisation à l'OE sont donc multiples et rendent difficile en pratique l'évaluation précise de l'exposition du nouveau-né à l'OE et de ce fait, la quantification du risque pour celui-ci.

L'annexe I présente la liste, non exhaustive, des DM à usage unique stériles utilisés dans les services de néonatalogie et de pédiatrie et susceptibles d'exposer le patient aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Certains dispositifs sont stérilisés avec une autre méthode : l'irradiation ou la vapeur et sont identifiés dans cette même liste. Il apparaît ainsi qu'environ 20% des DM sont disponibles dans ces services dans une version stérilisée avec une alternative à l'OE.

### 5. REGLEMENTATION ET NORME : RESIDUS D'OXYDE D'ETHYLENE

Parmi les différentes techniques de stérilisation disponibles, l'oxyde d'éthylène est largement utilisé, notamment pour les dispositifs médicaux à usage unique.

Cette technique a fait ses preuves en matière d'efficacité microbiologique, mais comporte 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 maximum de ces résidus.

En effet, l'oxyde d'éthylène est un agent CMR (carcinogène, mutagènes et reprotoxique), cette substance classée carcinogène de catégorie 1B et mutagène 1B selon le règlement européen relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (règlement dit « CLP » N° 1272/2008<sup>11</sup>).

Le marquage CE au titre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux [R1] requiert le respect des exigences essentielles de son annexe I 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

<sup>11</sup> Des informations sont disponibles sur le site <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/reglementation.html>

*substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE [...] <sup>12</sup>». Cette directive ayant été abrogée et remplacée par le règlement CLP déjà mentionné.*

Aussi, la stérilisation et les risques liées aux substances dégagées par le DM à l'issue de la stérilisation doivent être étudiés lors de la conception du dispositif. 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. En conséquence, cette technique ne doit être utilisée qu'en l'absence de solutions alternatives compatibles. Dans ce cas, l'application stricto sensu de l'exigence essentielle 7.5 doit aussi amener le fabricant à réduire au niveau minimum les taux de résidus issus de la stérilisation lorsqu'il utilise cet agent stérilisant.

La norme européenne harmonisée NF EN ISO 10993-7 [R2], « 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'il fabrique soient présumés conformes à l'exigence essentielle 7.5 précitée.

La norme NF EN ISO 10993-7 spécifie les modes opératoires pour le dosage des résidus d'OE et du 2-chloroéthanol (ECH). Elle spécifie aussi les limites admissibles de ces résidus par dispositif ainsi que les procédures et critères pour la libération des produits.

Lors de l'établissement des limites admissibles, la norme définit trois catégories d'exposition en fonction de la durée de contact du dispositif avec le patient. La durée de contact, ou d'utilisation, comprend le temps de contact (unique ou multiple) d'un dispositif mais aussi l'usage successif de dispositifs identiques qui nécessitent d'être remplacés régulièrement. L'objectif étant de prendre en compte l'effet cumulatif potentiel.

La norme définit trois catégories d'exposition en fonction de la durée du contact:

- ≤ 24h, pour un contact limité,
- ≤ 30 jours, pour un contact prolongé,
- > 30 jours, pour un contact permanent.

Les limites admissibles par dispositif sont exprimées en dose moyenne journalière reçue par le patient (mg/jour). Elles sont également exprimées en quantités maximum durant les premières 24 heures et les 30 premiers jours de contact patient/dispositif (mg).

A l'exception de certaines catégories de dispositifs spécifiques traités séparément dans la norme, la limite admissible est égale à l'exposition tolérable (TE), et la norme définit :

$$TE \text{ (mg/j)} = TI \times m_b \times CEF \times PEF$$

où

TI : est l'apport tolérable (mg/kg/j). Après analyse de la bibliographie la norme retient trois valeurs de TI, une par catégorie d'exposition,

$m_b$  : est la masse corporelle du patient (kg),

CEF : compris entre 0,2 et 1, est le facteur d'exposition concomitante pour prendre en compte l'utilisation simultanée de plusieurs DM relarguant de l'OE issu de la stérilisation. La valeur par défaut de 0,2 proposée par la norme correspond à l'utilisation simultanée de 5 DM.

PEF : est le facteur d'exposition proportionnel, pour tenir compte des situations dans lesquelles un dispositif n'est pas utilisé pendant toute la période. Fixé à 1 par défaut.

<sup>12</sup> 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

Des informations complémentaires sur les paramètres CEF et PEF sont disponibles dans la norme NF EN ISO 10993-17 [R3] au §6.3.

Pour l'oxyde d'éthylène, la norme NF EN ISO 10993-7 précise que les données disponibles de la littérature portent principalement sur des animaux de laboratoire et sur l'homme après une exposition par inhalation (exposition professionnelle). Aussi, l'apport tolérable TI pour les dispositifs des catégories d'exposition limitée et prolongée est basé sur des études sur l'animal avec différents modes d'exposition, à des doses, des durées et fréquences d'exposition variées et utilise des facteurs de sécurité pour tenir compte de la variabilité entre les individus, de la différence d'effets selon les espèces et de la qualité des données. L'apport tolérable TI pour les dispositifs de la catégorie d'exposition permanente est quant à lui basé sur des données humaines et utilisant une simulation de l'effet dose-réponse.

Il n'y a pas de données relatives à l'exposition des nouveau-nés et ces données ne seront probablement jamais disponibles. Dans ce cas, la norme NF EN ISO 10993-17 : *Etablissement des limites admissibles des substances relarguables*, prévoit que les données obtenues sur des adultes peuvent servir au calcul d'une exposition tolérable TE en utilisant une masse corporelle adaptée.

Le détail des calculs des limites admissibles sont présentées en annexes 2 et 3 de ce rapport pour un adulte de 70 kg et pour un nouveau-né prématuré de 1kg respectivement.

Il est à noter que la norme NF EN ISO 10993-7 précise (§4.3 et annexe E) que les dispositifs médicaux à exposition prolongée doivent aussi satisfaire les limites de l'exposition limitée. De la même façon, les dispositifs médicaux à exposition permanente doivent aussi satisfaire les limites de l'exposition prolongée et de l'exposition limitée. De sorte que les limites admissibles peuvent être résumées comme de la façon suivante :

Le tableau suivant reprend, pour l'OE, les valeurs des limites admissibles déterminées pour un adulte de 70 kg (CEF = 0,2) :

Limites admissibles d'OE / DM	Exposition limitée	Exposition prolongée	Exposition permanente
Moyenne/jour	4 mg/j	2 mg/j	0,1 mg/j
Max sur 24 h	4 mg	4 mg	4 mg
Max sur 30 jours	-	60 mg	60 mg
Max sur une vie (70 ans)	-	-	2,5 g

Le tableau suivant reprend, pour l'OE, les valeurs des limites admissibles déterminées pour un nouveau-né prématuré de 1kg :

Limites admissibles d'OE / DM	Exposition limitée	Exposition prolongée	Exposition permanente
Moyenne/jour	0,06 mg/j	0,06 mg/j	0,004 mg/j
Max sur 24 h	0,06 mg	0,06 mg	0,06 mg
Max sur 30 jours	-	1,8 mg	1,8 mg
Max sur une vie (70 ans)	-	-	Non applicable

## 6. SONDES DE NUTRITION ENTERALE : CONTROLE DU MARCHÉ – PARTIE 1

L'Agence a réalisé un contrôle en laboratoire portant sur les sondes de nutrition entérale présentes sur le marché français en vue de déterminer les quantités de résidus issus de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Les dosages ont porté, comme le prévoit la norme, sur l'oxyde d'éthylène et le 2-chloroéthanol.

Les fabricants de ce contrôle de marché sont listés en annexe 6. La suite du présent document synthétise ces données de façon anonyme.

24 sondes de nutrition entérale de 11 fabricants utilisées en néonatalogie ou pédiatrie ont été testées. En complément, un questionnaire sur le processus de stérilisation, les limites admissibles de résidus et les alternatives, a aussi été soumis aux fabricants. Le questionnaire adressé aux fabricants du contrôle de marché est présenté en annexe 9.

### Population cible des sondes contrôlées

Le contrôle visait les sondes de nutrition utilisées dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, aussi, les charrières (diamètre externe du tube en CH/Fr) des sondes contrôlées sont principalement de 6 et sont indiquées pour cette utilisation par les fabricants.

### 6.1. Protocole

Le protocole de test a été mis en œuvre conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 10993-7. Les principaux éléments sont les suivants :

Il a été demandé aux fabricants sollicités de prélever les échantillons après la période d'aération contrôlée<sup>13</sup>, directement après libération du lot (à défaut, dans un délai le plus court possible) et immédiatement congelés à -20°C conformément à la norme NF EN ISO 10993-7 ; les modalités de transport devant garantir le maintien de ces conditions (utilisation d'un indicateur/enregistreur de température). Des échantillons non stérilisés ont été prélevés conditionnés, avant la phase de stérilisation.

La totalité du DM a été testée.

#### Dosage des résidus d'OE :

Les résidus d'oxyde d'éthylène ont été recueillis selon la méthode d'extraction exhaustive avec désorption thermique. Pour chaque partie du dispositif (raccord et tubulure), l'analyse des gaz a ensuite été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec injection par espace de tête (HS-GC/MS).

Pour la partie tubulure, la limite de détection (LD) de la méthode concernant l'oxyde d'éthylène est de 0,1 µg/g pour une prise d'essai de 3 g, la limite de report (limite de quantification moyennée prenant en compte de potentielles variations analytiques) étant de 0,2 µg/g pour une prise d'essai de 3 g.

Pour la partie raccord, la limite de report est entre 0,2 µg/g et 1,0 µg/g pour une prise d'essai variant de 0,4 g à 3,5 g.

#### Dosage des résidus d'ECH :

Les résidus de 2-chloroéthanol ont été recueillis selon la méthode d'extraction exhaustive avec de l'eau pour solvant. Pour chaque partie du dispositif (raccord et tubulure), l'analyse a ensuite été réalisée par GC/MS avec une injection liquide.

La limite de report de la méthode est de 1,5 µg/g pour une prise d'essai de 1 g dans 3 ml d'eau.

Le dosage du 2-chloroéthanol a été réalisé sur les sondes faites de PVC (raccord ou tube).

<sup>13</sup> L'aération étant définie par la norme NF EN ISO 11135-1 : 2007 comme la partie du procédé de stérilisation durant laquelle la désorption de l'oxyde d'éthylène, et/ou des produits de sa réaction, du dispositif médical s'effectue jusqu'à l'obtention de niveaux prédéterminés.

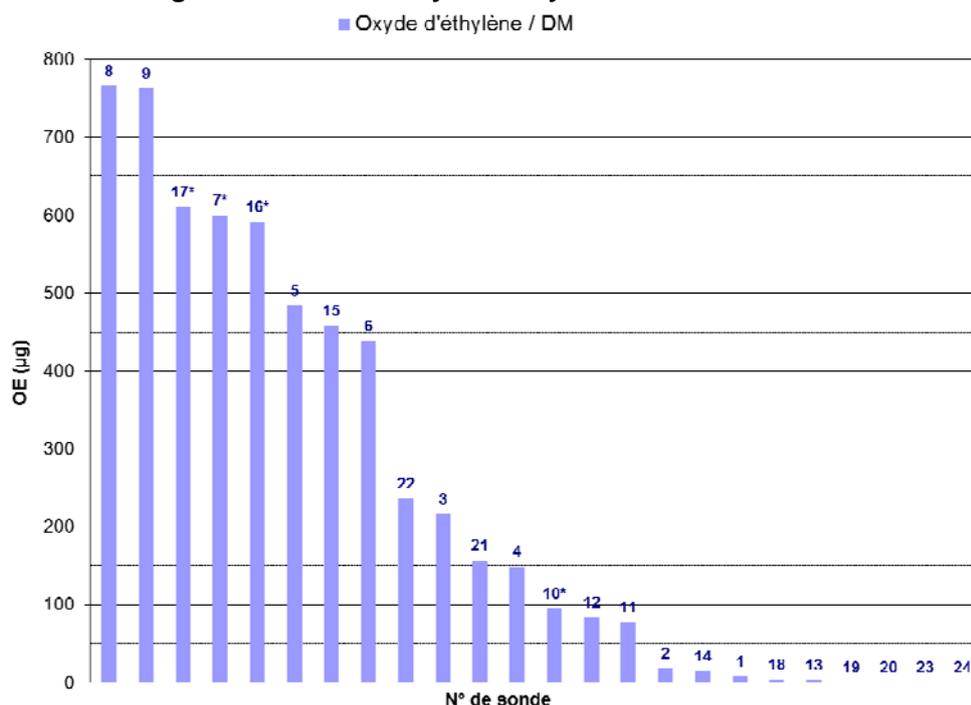
Comme spécifié par la norme, l'extraction et le dosage des échantillons non stérilisés ont été réalisés afin de s'assurer de l'absence d'interférence avec entre les résidus recherchés et un autre composant du dispositif.

## 6.2. Résultats des dosages

### Résultats des dosages d'OE

Le graphique suivant présente la quantité d'OE relevée sur les 24 sondes testées :

**Figure 1–Résidus d'oxyde d'éthylène sur les sondes de nutrition entérale**



Les dosages des résidus d'OE inférieurs à la limite de report du système de mesure ont été mis à 0 dans la restitution des résultats (sondes 19, 20, 23 et 24). Les sondes correspondantes ont, soit été stérilisées depuis plus de 6 mois avant le dosage, ou le fabricant n'a pas respecté les exigences de congélation lors du prélèvement requises par la norme NF EN ISO 10993-7 à la sortie de l'aération contrôlée (dosage réalisé 18 jours après la stérilisation). Les résultats observés pour ces cas ne préjugent pas des quantités d'oxyde d'éthylène présentes à l'issue de la période d'aération contrôlée.

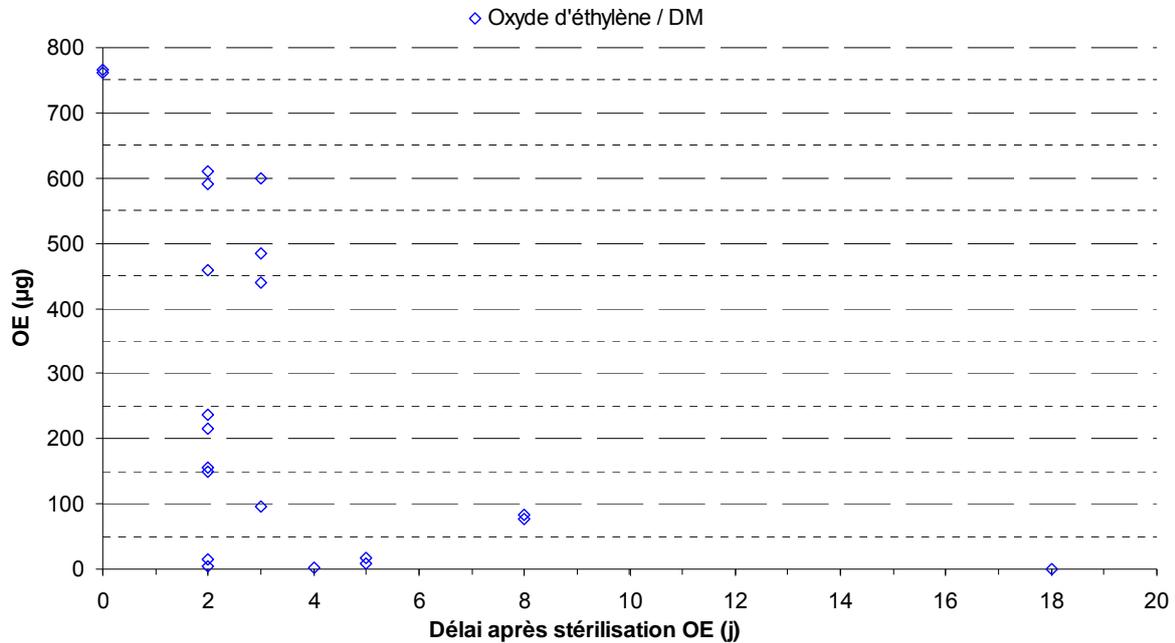
Certaines sondes (tube ou raccord) ont des teneurs en OE supérieures à la limite haute de la gamme de mesure du système de mesure, aussi le résultat est rendu en utilisant la limite supérieure (20 ou 800 µg/g selon le cas). Elles sont repérées par x\* : sondes 7, 10, 16 et 17.

Pour la majorité des sondes, l'apport des résidus d'OE provenant de la partie raccord constitue la contribution principale. La limite admissible s'appliquant à la totalité du DM, le choix des matériaux, et leurs propriétés d'absorption/désorption de l'OE, pour chaque partie du dispositif est déterminant. Le cas échéant, si un des matériaux constituant le dispositif désorbe plus lentement les résidus d'OE de la stérilisation, il convient de prendre cette partie du DM comme référence au moment de la détermination des paramètres de la période d'aération contrôlée.

Les quantités d'OE mesurées varient entre 3 µg/DM à 765 µg/DM, au minimum compte tenu de l'absence de dosage complet pour certaines sondes (7, 10, 16 et 17).

Les résultats peuvent être examinés en fonction du délai, en jours, entre la stérilisation et la date de congélation (le prélèvement ayant eu lieu après la période d'aération contrôlée) :

**Figure 2 - Résidus d'oxyde d'éthylène sur les sondes de nutrition entérale et délai après stérilisation**



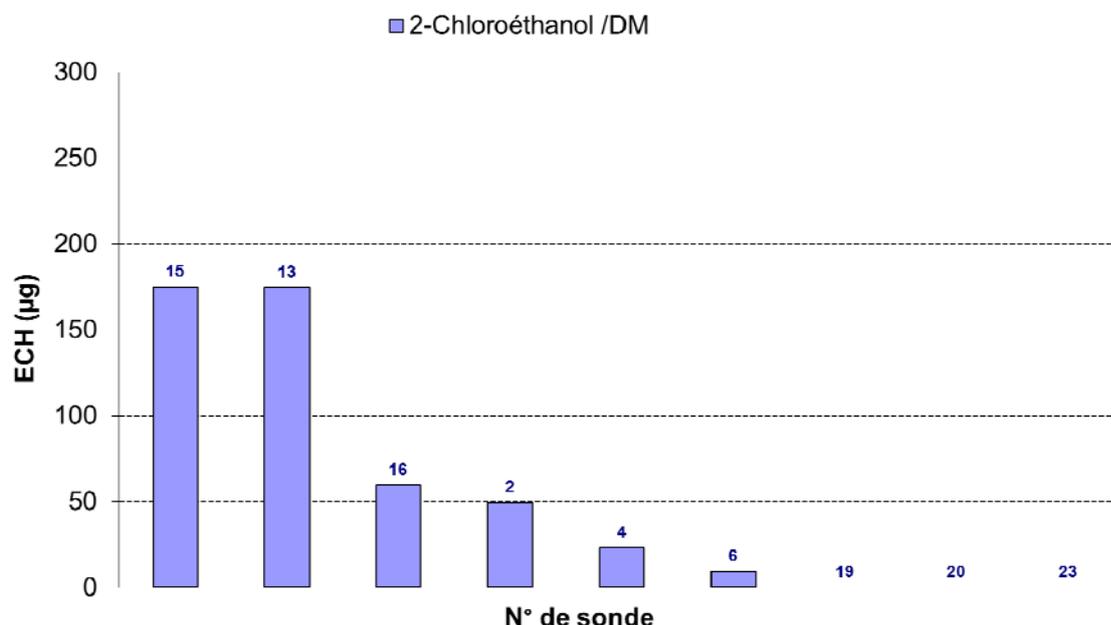
Alors que ces DM ont une utilisation similaire, ces données mettent en évidence la forte variabilité, d'un DM à l'autre, des résidus d'OE au cours des premiers jours après la stérilisation. La comparaison à 2 jours de la stérilisation reflète particulièrement cette disparité (dans un facteur supérieur à 100) et montre qu'il existe une marge de progression conséquente pour les fabricants dont les sondes présentent les taux d'OE les plus élevés.

Le tableau des données est présenté en annexe 4.

## Résultats des dosages d'ECH

Le graphique suivant présente la quantité d'ECH mesurée sur les sondes testées. Le 2-chloroéthanol est issu de la dégradation de l'oxyde d'éthylène en présence d'ions chlorés, aussi les dosages de cette substance ont été réalisés sur les sondes constituées de polychlorure de vinyle (PVC) et d'après les informations des fabricants :

**Figure 3 - Résidus de 2-chloroéthanol sur les sondes de nutrition entérale**



9 sondes sur 24 ont été testées. Les quantités d'ECH mesurées varient entre 9 µ/DM et 175 µg/DM. Pour trois sondes (19, 20 et 23), les quantités résiduelles sont inférieures à la limite de report de la méthode de mesure. Pour ces dernières, le délai entre la stérilisation et le dosage est au moins de 6 mois ou bien le fabricant n'a pas respecté les exigences de congélation des échantillons à la sortie de l'aération (dosage réalisé 18 jours après la stérilisation). Dans ces cas-là, les résultats observés ne préjugent pas des quantités de 2-chloroéthanol présentes en fin d'aération contrôlée.

Le tableau des données est présenté en annexe 5.

### **6.3. Informations issues de l'enquête**

Le questionnaire adressé aux fabricants du contrôle de marché est présenté en annexe 9. Dans ce paragraphe, les informations issues de cette enquête sont présentées et commentées:

#### **Informations sur les sondes**

##### Indications des sondes contrôlées : population cible

D'après le questionnaire, tous les fabricants destinent les sondes testées à un usage pédiatrique à l'exception de deux sondes: une sonde CH14 et une sonde pour laquelle le fabricant précise ne pas indiquer ses DM pour une population spécifique (CH09).

Pour l'utilisation en néonatalogie, 3 sondes supplémentaires ne sont pas destinées par le fabricant à être utilisées pour cette population. Aussi, au total 19 sondes testées sur 24 sont destinées par leur fabricant à être utilisées en néonatalogie.

19 sondes sur 24 ont une charnière CH  $\leq$  6.5.

Concernant l'information à l'utilisateur sur l'usage de ces sondes, seuls 3 fabricants précisent sur l'étiquetage ou sur la notice d'instructions la population cible (en pédiatrie).

*Remarque :*

Un fabricant ne peut ignorer l'usage qui peut être fait de son dispositif, notamment si celui-ci, compte tenu de ses caractéristiques dimensionnelles, peut être utilisé dans les services de pédiatrie ou de néonatalogie. Aussi, un fabricant est tenu de prendre en compte cette utilisation possible et de prendre des mesures en conséquence le cas échéant, comme notamment l'abaissement des limites admissibles de résidus à la libération.

Lieu de stérilisation : France, Union Européenne, Asie, continent américain.

**Mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7 : paramètres d'application utilisés**

L'ensemble des fabricants revendique l'application de la norme NF EN ISO 10993-7.

Cette norme s'appuie sur la norme NF EN ISO 10993-17 pour l'établissement des limites admissibles. Aussi, les fabricants ont aussi été questionnés sur l'application de la norme NF EN ISO 10993-17:

- 7 fabricants sur 11 revendiquent cette norme,
- 4 fabricants sur 11 affirment ne pas appliquer cette norme.

Les parties 7 et 17 de la série de la norme NF EN ISO 10993 sont liées et une application satisfaisante de la partie 7 implique la prise en compte des éléments exposés dans la partie 17. En particulier pour l'adaptation des limites en fonction de la population exposée (§6.2 partie 17) et pour le calcul du facteur d'exposition concomitant (§6.3 partie 17).

Plus spécifiquement, certaines exigences et paramètres d'application de la norme NF EN ISO 10993-7 sont présentés ici ainsi que les réponses des fabricants :

Recours à des méthodes alternatives et justification du choix de l'OE comme agent stérilisant :

Sur les 11 fabricants interrogés, 5 d'entre eux ont envisagé au moment du développement de leur dispositif, une technique autre que l'OE pour la stérilisation et 4 étudient actuellement<sup>14</sup> une autre technique (irradiation notamment).

Pour l'ensemble des fabricants, les principaux arguments pour justifier le choix de l'OE comme agent stérilisant sont les suivants : l'incompatibilité des matériaux avec les autres techniques, le coût et une pratique historique.

Classement des sondes contrôlées par catégorie d'exposition, selon le fabricant (la norme prévoit 3 catégories) :

Exposition limitée (24h max) : 1 sonde,  
Exposition prolongée (≤ 30 jours) : 14 sondes,  
Exposition permanente (> 30 jours) : 9 sondes.

Méthode d'extraction (la norme prévoit deux possibilités) :

Sur les 11 fabricants, tous réalisent une extraction exhaustive à l'exception de deux sociétés qui pratiquent la simulation d'utilisation durant 24 h à 37°C. Il est à noter que les DM contrôlés de ces deux sociétés sont dans des catégories d'exposition prolongée ou permanente. Aussi les sondes concernées peuvent être installées et utilisées chez le patient pour des durées supérieures à 24h, jusqu'à 30 jours et plus : les durées de la simulation d'utilisation adoptées par les fabricants ne sont pas représentatives de l'utilisation à laquelle ils destinent leurs sondes.

Les 11 fabricants ont indiqué faire des dosages sur toutes les parties du DM.

---

<sup>14</sup> En 2013.

Méthode de libération des lots stérilisés à l'OE (la norme prévoit deux possibilités)

- Libération en utilisant des courbes de dissipation : 9 fabricants,
- Libération après dosage des résidus : 2 fabricants,

Prise en compte de la masse corporelle du patient pour le calcul des limites admissibles :

- 3 fabricants sur 11 mentionnent prendre en compte la masse corporelle du patient (6 sondes),
- 8 fabricants sur 11 mentionnent ne pas prendre en compte ce paramètre (18 sondes),

Prise en compte de l'utilisation concomitante d'autres dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène pour le calcul des limites admissibles :

- 4 fabricants sur 11 mentionnent prendre en compte de l'utilisation concomitante d'autres dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène,
- 5 fabricants sur 11 mentionnent ne pas prendre en compte ce paramètre,
- Pas de réponse : 2 fabricants.

Limites admissibles déterminées par les fabricants (pour les premières 24h) :

**OE :**

- 4 mg/DM pour 8 fabricants (18 sondes)
- 0,1 mg/DM pour 2 fabricants (5 sondes)
- 0,3 mg/DM pour 1 fabricant (1 sonde)

La valeur de 4 mg/DM d'OE correspond à une quantité d'OE déterminée pour un adulte de 70 kg, et en utilisant la méthode de calcul donnée par la norme NF EN ISO 10993-7, 0,1 mg/DM correspond à un patient de 2 kg environ et 0,3 mg/DM à un patient de 5 kg.

**ECH :**

- 9 mg/DM pour 7 fabricants (16 sondes)
- 0,26 mg/DM pour 1 fabricant (3 sondes)
- Non détecté pour 1 fabricant, avec LD = 0,3 µg (2 sondes),
- Non applicable pour 1 fabricant (2 sondes)
- Non renseigné : 1 fabricant (1 sonde)

La valeur de 9 mg/DM d'ECH correspond à une quantité d'ECH déterminée pour un adulte de 70 kg et en utilisant la méthode de calcul donnée par la norme NF EN ISO 10993-7, 0,26 mg/DM correspondant à un patient de 2 kg.

A travers ces différents points de mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7, il apparaît que la lecture de cette norme est variable d'un fabricant à l'autre, voire inadaptée. Notamment :

- concernant le facteur de concomitance, tous les fabricants utilisent la même valeur, la valeur par défaut (0,2 pour 5 DM), néanmoins certains (4/11) considèrent qu'ils ont pris en compte cet aspect.
- D'autre part, bien que les fabricants destinent leurs DM à la néonatalogie ou à la pédiatrie, la majorité des fabricants (8/11) ne calcule pas des limites admissibles adaptées, comme le prévoit la norme, en prenant en compte la masse corporelle du patient.

#### **6.4. Respect des limites admissibles fixées par les fabricants**

Compte tenu des quantités d'OE mesurées sur les sondes testées et des limites que se sont fixées les fabricants, on note que :

- Pour 14 sondes sur 24, la limite admissible à la fin de l'aération fixée par le fabricant est respectée,
- Pour 3 sondes sur 24, la limite admissible à la fin de l'aération fixée par le fabricant n'est pas respectée,
- Enfin, pour les 7 dernières sondes, il est impossible de le déterminer dans la mesure où les sondes ont été testées plusieurs mois après la stérilisation, ou que les conditions de congélation n'ont pas été respectées ou encore qu'il n'a pas été possible de donner la quantité de résidus dosés puisque la limite haute de la gamme de mesure a été atteinte.

Concernant l'ECH :

- Pour 1 sonde sur 9 testées, la limite admissible à la fin de l'aération fixée par le fabricant n'est pas respectée (non détectabilité),
- Pour 1 sonde sur 9 testées, le fabricant a considéré que cette mesure n'était pas requise. Or le DM étant constitué de PVC, le dosage de l'ECH est requis par la norme,
- Pour 4 sondes sur 9, la limite admissible à la fin de l'aération fixée par le fabricant est respectée,
- Enfin, pour les 3 dernières sondes, il est impossible de le déterminer dans la mesure où les sondes ont été testées plusieurs mois après la stérilisation, ou que les conditions de congélation n'ont pas été respectées.

Il faut noter que les fabricants dépassant les limites admissibles qu'ils se sont fixés, sont aussi ceux qui ont pris des limites adaptées au poids du patient.

Par ailleurs, certains des fabricants conformes en fin d'aération à leur limite admissible et correspondant à celle d'un adulte de 70 kg, ont des taux en résidus d'OE supérieurs aux fabricants ayant abaissé leurs seuils compte tenu du patient cible.

### **7. CAS DU PREMATURE DE 1 KG : APPLICATION DE LA NORME**

Nous avons considéré le cas clinique suivant se présentant dans les services de néonatalogie :

Un nouveau-né prématuré de masse corporelle de 1 kg, soumis à une alimentation fractionnée en 12 prises sur 24h. Cette procédure implique l'utilisation de multiples dispositifs :

- La sonde de nutrition entérale, installée pour quelques jours en général,
- Le prolongateur, changé à chaque prise, soit 12 en 24h,
- La seringue de nutrition, nouvelle à chaque prise, soit 12 en 24h. Les seringues sont préparées à l'avance et peuvent être stockées remplies jusqu'à 24h avant d'être mises à température pour l'administration.

En complément, ce nouveau-né peut être assisté par des dispositifs assurant la fonction respiratoire (intubation, ventilation assistée, lunettes à oxygène...), il peut avoir une perfusion pour l'administration de médicaments ou pour compléter l'alimentation. Par ailleurs, sa peau est en contact avec des dispositifs assurant le contrôle des constantes vitales par différents capteurs (fréquence cardiaque, saturation O2...) et son maintien. Ces dispositifs sont en grande partie stérilisés à l'OE et cette situation peut perdurer plusieurs semaines.

Dans la situation clinique décrite ici, le nombre de dispositifs sur 24 h est au minimum de 24.

- La prise en compte de la masse corporelle conduit à définir les limites suivantes (voir annexe 3) :
  - Pour un dispositif à exposition permanente (plus de 30 jours), la dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser: 4 µg/j. En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :
    - 1,8 mg dans les 30 premiers jours,
    - 60 µg dans les premières 24h.

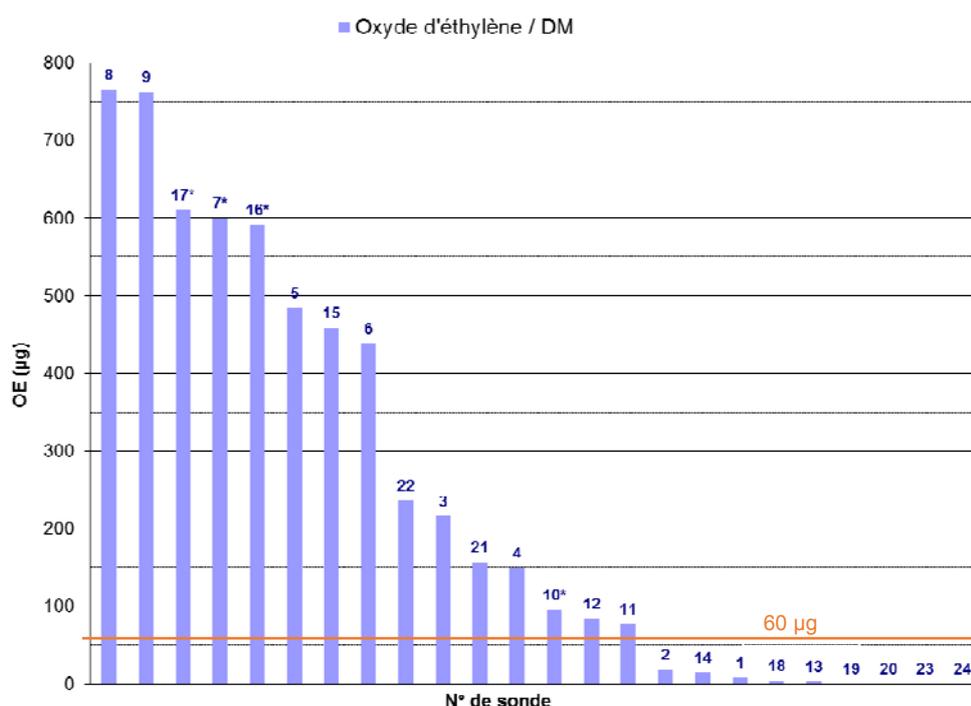
- Pour un dispositif à exposition prolongée (30 jours max), la dose moyenne journalière d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser : 60 µg/j (soit une quantité limite de 1,8 mg sur 30 jours). En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :
  - 60 µg dans les premières 24h.
- Pour un dispositif à exposition limitée (pas plus de 24h), la dose journalière d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser 60 µg.

Avec ces limites admissibles, obtenues en faisant varier uniquement le paramètre masse corporelle, il est maintenant possible d'examiner les résultats des dosages au regard de ces contraintes.

Aussi, dans le cas présent (nouveau-né prématuré de masse corporelle de 1 kg), les résidus d'oxyde d'éthylène obtenus à l'issus d'une extraction exhaustive sur un dispositif ne doivent pas dépasser 60 µg/DM.

Au regard de cette valeur, 60% des sondes contrôlées à l'issue de la période d'aération et de charrière CH ≤ 6,5 (11/19) sont au-dessus de ce seuil (75% sur l'ensemble des sondes (15/20)) :

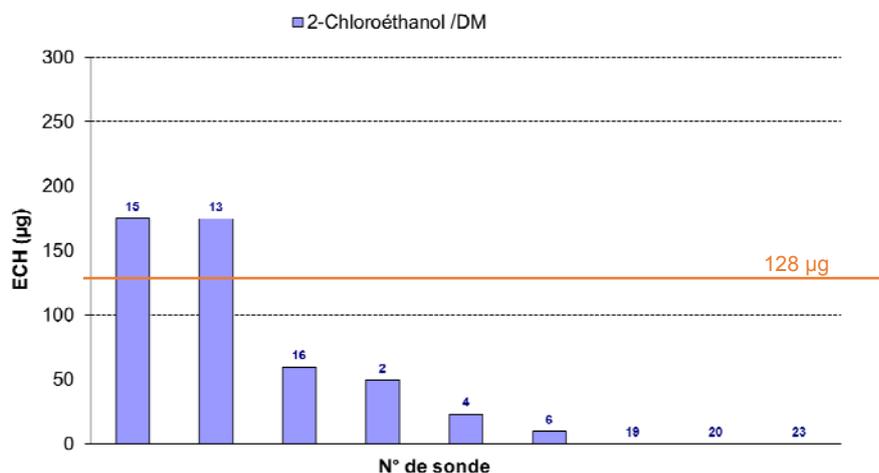
**Figure 4 - Résidus d'oxyde d'éthylène sur les sondes de nutrition entérale et seuil à 1 kg**



Par ailleurs, compte tenu de la situation clinique décrite, le nombre de dispositifs stérilisés à l'OE exposant le patient aux résidus d'OE sur une période de 24h est au minimum de 24 (voir plus haut). Dans ce contexte, le facteur d'exposition concomitante par défaut défini par la norme (5 DM, soit CEF = 0,2) utilisé pour obtenir les limites admissibles précédentes ne paraît pas adapté. Dans cette situation, ajoutée à l'état de prématurité du patient, il convient de réduire en conséquence les limites admissibles et d'aller au-delà du facteur de concomitance défini par défaut par la norme NF EN ISO 10993-17.

De façon similaire à l'OE, la norme NF EN ISO 10993-7 permet de déterminer le seuil d'ECH par dispositif : 128 µg/DM dans le cas d'un prématuré de 1kg. Les dosages réalisés dans le cadre de ce contrôle montrent que 2 sondes sur les 9 testées ont un taux d'ECH au-delà de ce seuil, dont 1 ayant une charrière CH ≤ 6,5 (voir figure suivante) :

**Figure 5- Résidus de 2-chloroéthanol sur les sondes de nutrition entérale et seuil à 1 kg**



## 8. SONDES DE NUTRITION ENTERALE : CONTROLE DU MARCHÉ – PARTIE 2

A la suite des résultats obtenus lors de la première campagne de mesures où les dosages déterminaient les résidus de stérilisation à la fin de la période d'aération chez les fabricants, il a été décidé de réaliser ces tests dans une situation représentative du moment de leur utilisation, au plus près des patients. En effet, il existe en pratique un délai de stockage et de transport entre la fin de l'aération contrôlée et le moment où les dispositifs sont utilisés dans les services de soins. La désorption naturelle des résidus de stérilisation se poursuit, elle n'est cependant ni contrôlée, ni reproductible dans la mesure où la durée de cette période et les conditions environnementales (température, ventilation, humidité) sont variables et ne sont pas maîtrisées.

Ainsi, plusieurs établissements de santé ayant un service de réanimation néonatale ont été sollicités afin de transmettre à nos laboratoires des échantillons des sondes disponibles dans leurs stocks. L'objectif était, au mieux, de récupérer les références déjà testées ou au moins des sondes de la même gamme avec des longueurs ou charrières proches.

Au total, 34 dispositifs ont été testés, dont 26 (4 fabricants) provenant de 13 établissements de santé. Certaines sondes déjà testées n'étaient néanmoins pas utilisées ou disponibles en stock dans les établissements au moment où ces derniers ont été contactés. Aussi, 8 des 34 sondes proviennent des distributeurs ou des stocks en attente de livraison du fabricant (5 fabricants).

Seuls 2 des 11 fabricants du contrôle du marché ne sont pas représentés dans cette étape. Le premier ayant précisé qu'il ne commercialisait plus de sondes destinées à la population néonatale/pédiatrie et le second n'ayant réalisé aucune vente de ces produits en France en 2014.

28 des dispositifs testés sont utilisés en néonatalogie (sondes de charrière CH ≤ 6 ou prolongateurs).

Concernant le protocole de dosage, il était identique à celui déjà mis en œuvre et présenté au §6.1.

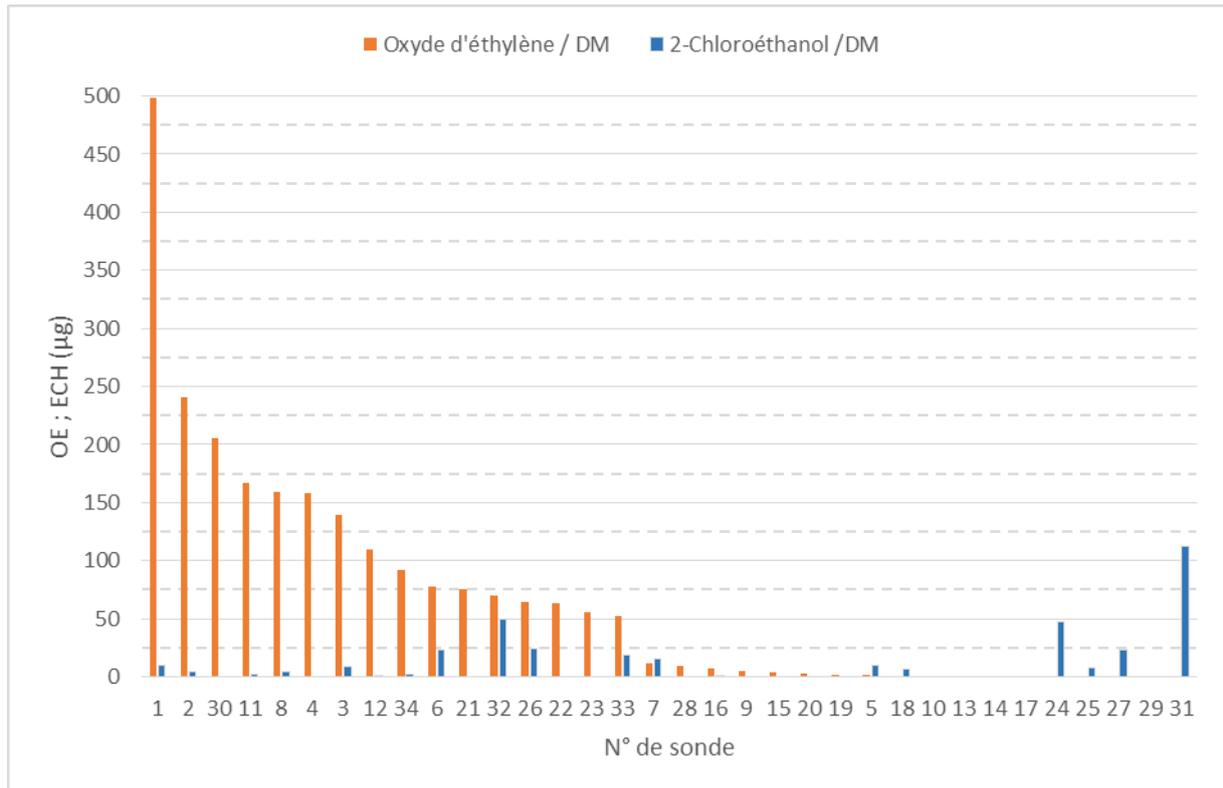
## 8.1. Résultats des dosages

Le graphique suivant présente les quantités d'OE et d'ECH mesurées sur les 34 dispositifs testés :

Les données sont classées par ordre décroissant des quantités d'OE, et l'ECH dosé de chaque sonde est aussi reporté.

Le tableau des données est présenté en annexe 8.

**Figure 6 - Résidus d'oxyde d'éthylène et 2-chloroéthanol – Stocks hôpitaux ou distributeurs**



Dans cette seconde campagne de tests, les délais entre la stérilisation et les dosages varient de 21 jours à 3 ans et 9 mois contre quelques jours précédemment.

Comme attendu, excepté dans un cas (sonde n° 1), les quantités de résidus de stérilisation sont plus faibles que celles obtenues lors de la première campagne de tests lorsque l'on considère les sondes d'une même gamme.

Concernant l'OE, les quantités retrouvées, varient de 1 à 498 µg/DM. Comme cela avait déjà été observé précédemment, ce sont les raccords qui concentrent l'OE mesurés alors que la substance est présente en quantité négligeable, quelques µg, ou inférieure à la limite de report, dans les tubes. Pour certains dispositifs, l'OE peut encore être présent, plusieurs mois après la stérilisation (dans les raccords).

Pour l'ECH, les quantités retrouvées varient entre 1 et 113 µg/DM et contrairement à l'OE, le tube et le raccord contribuent tous deux aux résidus mesurés.

Il est à noter que des résidus d'ECH ont été mesurés sur des dispositifs pour lesquels les fabricants n'avaient pas indiqué la présence de PVC comme constituant. Déjà observée lors de la première campagne de mesures, l'origine de cette contamination doit être identifiée et maîtrisée par les fabricants.

En reprenant le cas clinique du nouveau-né prématuré de 1kg, parmi les dispositifs utilisés en néonatalogie (28), 13 d'entre eux, soit 46% (4 fabricants) dépassent la limite de 60 µg/DM associée à cette masse corporelle. Sur l'ensemble de 34 dispositifs testés, 14 d'entre eux, soit 41%, dépassent cette limite.

Pour l'ECH, aucun des dispositifs ne dépasse la limite de 128 µg/DM associée à un patient de 1 kg.

## 9. MISE EN ŒUVRE DE LA NORME NF EN ISO 10993-7 PAR LES FABRICANTS

La réglementation européenne, à travers la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, et notamment l'exigence essentielle 7.5 concernant les risques liées aux substances relarguées par les dispositifs ainsi que la norme NF EN ISO 10993-7, limitent et encadrent l'utilisation de l'oxyde d'éthylène, substance carcinogène et génotoxique, comme agent de stérilisation.

Au cours du contrôle de marché portant sur les sondes de nutrition entérale présentes sur le marché français et destinées par leur fabricants à être utilisées dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, un certain nombre de constats ont été fait sur l'application des exigences de la réglementation et la mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7 relative aux résidus d'oxyde d'éthylène :

- Concernant le choix de la technique de stérilisation : seuls 5 fabricants sur 11 avaient envisagé, au moment du développement de leur dispositif, une technique autre que l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation. Pour l'ensemble des fabricants, les principaux arguments pour justifier le choix de l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant sont les suivants : l'incompatibilité des matériaux avec les autres techniques, le coût et une pratique historique. Au moment de l'enquête (2013), 4 des fabricants interrogés étudiaient une méthode de stérilisation alternative (irradiation principalement).
- Bien que l'ensemble des fabricants revendiquent l'application de la norme NF EN ISO 10993-7 et qu'ils destinent leurs sondes à être utilisées dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, seuls 3 fabricants sur 11 ont considéré des limites admissibles pour les résidus d'oxyde d'éthylène adaptées à cette population (en tenant compte à minima de la masse corporelle du patient). Les autres fabricants (8/11) sont restés sur les limites données par la norme pour un adulte de 70 kg.
- De la même façon, concernant le facteur de concomitance, la prise en compte d'une situation clinique concrète n'a pas été envisagée, celle des nouveau-nés et des prématurés en particulier. Aussi, aucun des fabricants sollicités n'a diminué ses limites admissibles de résidus compte tenu de l'utilisation potentielle d'un nombre de dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène supérieur à la valeur par défaut de 5 (une utilisation successive et/ou simultanée sur une période de 24 h ou sur une période plus longue de différents dispositifs).
- Parmi les dosages réalisés sur les sondes nutrition entérale prélevées immédiatement à l'issue de la stérilisation (après la période d'aération contrôlée) et comme le prévoit la norme NF EN ISO 10993-7, soit 20 des 24 sondes prélevées, et en considérant le cas un nouveau-né prématuré de 1 kg, 75% de ces sondes (15/20) et 60% des sondes de charrière CH ≤ 6,5 (11/19, 6 fabricants), ont des résidus d'oxyde d'éthylène au-dessus de la limite admissible correspondante. De façon similaire, pour 2 sondes sur 6, la quantité de 2-chloroéthanol dépasse la limite admissible correspondant à un nouveau-né prématuré de 1 kg, dont 1 ayant une charrière CH ≤ 6,5.  
Alors que les sondes contrôlées ont une utilisation similaire, les résultats des dosages des résidus mettent en évidence la forte variabilité des quantités d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol d'un dispositif à l'autre (dans un facteur supérieur à 100 pour l'oxyde d'éthylène mesuré 2 jours après la stérilisation). Les fabricants concernés ont donc une réelle marge de progression.

Les dosages suivants, réalisés sur ces sondes (34), mais prélevées plus tard par rapport à l'exposition à l'oxyde d'éthylène montrent, à l'exception d'une sonde, des taux plus faibles de résidus au moment où elles peuvent être utilisées dans les services de soins. Toutefois, le

raccord de certaines sondes reste encore fortement imprégné d'OE. Parmi les dispositifs utilisés en néonatalogie (28), 13 d'entre eux, soit 46% (4 fabricants) dépassent la limite de 60 µg/DM associée à cette masse corporelle. Par ailleurs, de l'ECH est mesuré sur des sondes pour lesquelles la présence d'ions chlore (PVC) n'avait pas été signalée par le fabricant.

Au regard de ces éléments, il apparaît que la majorité des fabricants sollicités n'ont pas recherché une autre méthode que l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation au moment du développement de leur produit. Pour rappel, la directive 93/42/CEE demande qu'une attention particulière soit accordée aux substances carcinogènes dégagées par le dispositif, ce qui ne semble pas avoir été le cas.

La lecture de la norme NF EN ISO 10993-7 est variable, voire inadaptée, d'un fabricant à l'autre et en particulier, pour le calcul des limites admissibles de résidus, la majorité des fabricants n'ont pas pris en compte la spécificité de la population cible : les nouveau-nés, à terme ou prématurés et l'usage de multiples dispositifs (concomitance).

C'est pourquoi, en juillet 2014, à la suite de ces constats, issus à la fois des informations reçues des fabricants et des résultats des dosages des résidus de stérilisation sur les sondes de nutrition entérale, l'Agence a rappelé aux fabricants et aux prestataires de stérilisation les obligations réglementaires concernant l'usage de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation des dispositifs médicaux, en particulier si ces derniers sont destinés à être utilisés dans les services de néonatalogie et de pédiatrie.

Le texte du rappel de la réglementation publié sur le site internet de l'Agence est présenté en annexe 7.

Il a été demandé aux fabricants concernés les actions qu'ils prévoyaient de mener compte tenu des écarts constatés. Les échanges avec ces 11 fabricants ont permis de dégager trois orientations différentes de leur part :

- 3 fabricants se sont explicitement engagés à prendre en compte une masse corporelle correspondant aux patients cibles (1 à 2 kg), et/ou à améliorer leur processus de stérilisation afin de respecter les limites admissibles de résidus associés,
- 6 fabricants ont convenu de la nécessité de prendre en compte la masse corporelle du patient dans le calcul de leurs limites de résidus de stérilisation sans toutefois donner plus de précisions notamment sur la masse corporelle du patient en néonatalogie et pédiatrie. Ils prévoient de procéder à une revue de leurs processus de stérilisation,
- Enfin, 2 fabricants n'ont pas considéré vouloir prendre en compte une masse corporelle adaptée pour le calcul des limites admissibles des résidus de stérilisation dans le cas des dispositifs destinés aux patients de néonatalogie et de pédiatrie.

## 10. CONCLUSIONS

L'Agence a examiné la place de l'oxyde d'éthylène comme technique de stérilisation par rapport aux autres solutions, ainsi que le respect de la réglementation associée pour les dispositifs médicaux utilisés dans les services et néonatalogie et de pédiatrie.

D'après les informations fournies par plusieurs services de néonatalogie, il apparaît que près de 85% des dispositifs à usage unique stériles et susceptibles d'exposer le patient aux substances qu'ils peuvent relarguer, sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

La toxicité de l'oxyde d'éthylène fait que son usage est encadré voire interdit dans certaines applications comme par exemple la stérilisation des contenants alimentaires. Dans le cas des produits de santé et des dispositifs médicaux en particulier, contrairement à d'autres produits d'usage courant, leur utilisation se fait au regard du rapport bénéfice/risque. Aussi, il convient de rappeler que le risque lié aux résidus de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène est à examiner au regard du bénéfice de l'utilisation d'un dispositif médical pour lequel la stérilisation assure au patient un niveau de sécurité microbiologique nécessaire.

Cette technique n'est pas substituable à court terme. En effet, si le fabricant envisage d'autres procédés de stérilisation pour les dispositifs déjà sur le marché, cela implique un délai pour permettre la réalisation d'études de compatibilité de la nouvelle méthode avec les matériaux, voire la modification de la conception de son produit, puis une nouvelle validation de la stérilisation. En revanche, pour les produits en cours de développement, les fabricants pourraient le plus tôt possible dans la conception, prendre en compte le mode de stérilisation et prévoir d'autres techniques.

Aussi, dans la mesure où un changement rapide de mode de stérilisation n'est pas réalisable, le recours à l'oxyde d'éthylène, technique éprouvée en matière d'efficacité microbiologique, continue de contribuer favorablement au rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ces dispositifs médicaux.

Pour autant, l'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant des dispositifs médicaux doit respecter un certain nombre d'exigences réglementaires et normatives, en particulier en ce qui concerne les résidus de stérilisation encore présents dans les dispositifs médicaux et exposant le patient au moment de leur utilisation.

Lors du contrôle de marché portant sur les sondes de nutrition entérale présentes en France et destinées par leur fabricant à être utilisées dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, un certain nombre de constats ont été fait sur l'application des exigences de la réglementation et la mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7 relative aux résidus d'oxyde d'éthylène. Il est apparu que la lecture de la norme NF EN ISO 10993-7 est variable d'un fabricant à l'autre, voire inadaptée, en particulier pour le calcul des limites admissibles des résidus de stérilisation. En effet, la majorité des fabricants n'ont pas pris en compte la spécificité de la population cible des nouveau-nés (masse corporelle).

D'autre part, la multiplicité des sources potentielles des résidus d'OE dans l'environnement des nouveau-nés dans les services de soins rend difficile l'évaluation précise de l'exposition du nouveau-né à l'OE et de ce fait, la quantification du risque pour celui-ci.

C'est pourquoi, en l'absence de données permettant d'évaluer précisément l'exposition du nouveau-né aux substances issues de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, il convient de diminuer cette exposition. Aussi, le respect des limites admissibles de résidus tenant compte de la masse corporelle et également de la concomitance doit être considéré comme un objectif minimal de prévention des risques. Le fabricant qui stérilise à l'OE doit s'attacher à réduire l'exposition au niveau le plus bas possible techniquement.

Dans ce contexte, afin de clarifier l'application de la norme NF EN ISO 10993-7 sur les aspects visiblement insuffisamment explicites, l'Agence a rappelé aux fabricants en juillet 2014 par des recommandations les exigences réglementaires et normatives auxquelles ils sont soumis pour la stérilisation à l'OE des dispositifs médicaux destinés à la néonatalogie et à la pédiatrie.

L'Agence a aussi engagé une démarche visant à fixer les règles de mise sur le marché des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés chez le patient nouveau-né, nouveau-né prématuré et le nourrisson.

Enfin, l'Agence intervient aussi au niveau de l'ISO dans le processus de révision de la norme ISO 10993-7 afin de préciser les points ayant conduit à une application variable de ses exigences. La proposition française (proposition de l'ANSM) a été transmise et est actuellement examinée par l'ISO.

Ces actions s'inscrivent logiquement dans une approche plus globale de prévention des risques liés à l'exposition aux substances dangereuses, tout en tenant compte de la nécessité d'assurer la continuité des soins. Dans le cas des produits de santé et plus précisément dans le cas de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, le bénéfice de l'utilisation d'un dispositif stérile assurant le maintien de fonctions vitales permet de justifier l'usage d'un dispositif stérilisé par cette méthode, le rapport bénéfice/risque de ce dispositif étant favorable. Néanmoins, la réduction des résidus ainsi que la recherche d'alternatives doivent être poursuivies.

## 11. ANNEXES

## Annexe 1 – Dispositifs médicaux à usage unique stériles

Maternité et néonatalogie - Liste non exhaustive

	<b>LIBELLE</b> (selon la classification CLADIMED)	Mode de stérilisation alternatif à l'OE identifié (irradiation, vapeur)
1	<b>TRACTUS DIGESTIF ET METABOLISME</b>	
2	<b>TRACTUS DIGESTIF ALIMENTATION ENTERALE</b>	
3	<b>NUTRITION VOIE ENTERALE</b>	
4	NUTRITION ENTERALE SONDE STANDARD	jéjunale
5	NUTRITION ENTERALE SONDE SECURISEE	
6	<b>NUTRITION ENTERALE VOIE PERCUTANEE</b>	
7	NUTRITION ENTERALE DISPOSITIF POUR GASTROSTOMIE	
8	NUTRITION ENTERALE SET GASTROSTOMIE ENDOSCOPIQUE PERCUTANEE	
9	NUTRITION ENTERALE SONDE GASTROSTOMIE	X
10	NUTRITION ENTERALE BOUTON GASTROSTOMIE	
11	NUTRITION ENTERALE DISPOSITIF POUR JEJUNOSTOMIE	
12	NUTRITION ENTERALE SONDE JEJUNOSTOMIE	
13	<b>NUTRITION ENTERALE ACCESSOIRE STANDARD</b>	
14	NUTRITION ENTERALE SERINGUE A GAVAGE STANDARD	
15	NUTRITION ENTERALE TUBULURE STANDARD	
16	NUTRITION ENTERALE POCHE STANDARD	
17	POCHE HYDRATATION STANDARD	
18	POCHE NUTRIMENTS STANDARD	
19	<b>NUTRITION ENTERALE SECURISEE ACCESSOIRE</b>	
20	NUTRITION ENTERALE SERINGUE GAVAGE SECURISEE	
21	NUTRITION ENTERALE TUBULURE SECURISEE	
22	<b>NUTRITION ENTERALE AUTRE</b>	
23	BOUCHON SERINGUE	
24	ADAPTATEUR MULTI DIAMETRE	
25	<b>TRACTUS DIGESTIF ASPIRATION IRRIGATION</b>	
26	<b>ASPIRATION IRRIGATION ABORD GASTRODUODENAL</b>	
27	SONDE GASTRODUODENALE	
28	<b>TRACTUS DIGESTIF APPAREILLAGE</b>	
29	<b>STOMIE DIGESTIVE ACCESSOIRE</b>	
30	PROTECTEUR CUTANE STOMIE DIGESTIVE	
31	BAGUETTE STOMIE DIGESTIVE	X
32	STOMIE DIGESTIVE ACCESSOIRE AUTRE	X
33	<b>TRACTUS DIGESTIF BIOPSIE</b>	
34	<b>TRACTUS DIGESTIF BIOPSIE PINCE</b>	X
35	<b>TRACTUS DIGESTIF METABOLISME</b>	
36	<b>METABOLISME GLUCIDIQUE</b>	
37	SERINGUE INSULINE	X
38	AIGUILLE INSULINE	X
39	<b>TRACTUS DIGESTIF EXTRACTEUR</b>	
40	<b>TRACTUS DIGESTIF EXTRACTEUR ENTERIQUE</b>	
41	EXTRACTEUR DE CORPS ETRANGER	

42	<b>ACCESSOIRE TRACTUS DIGESTIF ET METABOLISME</b>	
43	<b>ACCESSOIRE ALIMENTATION BEBE</b>	
44	RECIPIENT ALIMENTAIRE BEBE	
45	BIBERON	X
46	TETINE BIBERON	X
47	<b>SANG CIRCULATION SANGUINE</b>	
48	<b>TRAITEMENT DU SANG</b>	
49	<b>DIALYSE PERITONEALE</b>	
50	CATHETER DIALYSE PERITONEALE	
51	<b>HEMODIALYSE</b>	
52	CATHETER HEMODIALYSE	
53	HEMODIALYSEUR	X
54	LIGNE HEMODIALYSE	X
55	<b>SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE</b>	
56	<b>PERFUSION</b>	
57	<b>CHAMBRE CATHETER IMPLANTABLE</b>	
58	<b>AIGUILLE CHAMBRE CATHETER IMPLANTABLE</b>	
59	<b>DIFFUSEUR PORTABLE AUTONOME ACTIF</b>	X
60	<b>CATHETER</b>	
61	CATHETER PERIPHERIQUE	
62	CATHETER PERIPHERIQUE INTRA-ARTERIEL AVEC AILETTE	
63	CATHETER CENTRAL	
64	CATHETER CENTRAL AIGUILLE TUNNELISABLE	
65	CATHETER ARTERIEL OMBILICAL	
66	CATHETER EMERGENCE CUTANEE	
67	<b>FILTRE PERFUSION - TRANSFUSION</b>	
68	FILTRE PERFUSION	X
69	<b>PERFUSEUR - TRANSFUSEUR</b>	
70	PERFUSEUR GRAVITE	
71	<b>MICROPERFUSEUR</b>	
72	<b>OBTURATEUR PERFUSION</b>	
73	OBTURATEUR BOUCHON	
74	OBTURATEUR VALVE	
75	<b>PROLONGATEUR - RACCORD PERFUSION</b>	
76	PROLONGATEUR PERFUSION	
77	RACCORD PERFUSION	
78	<b>RAMPE - ROBINET</b>	
79	<b>PRISE D'AIR</b>	
80	<b>EXPLORATION SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</b>	
81	<b>EVALUATION FONCTIONNELLE</b>	
82	CATHETER DE MESURE	
83	<b>HYGIENE - PROTECTION</b>	
84	<b>DRAPAGE OPERATOIRE</b>	
85	<b>CHAMP DRAPAGE</b>	
86	CHAMP MULTIUSAGE	
87	<b>ACCESSOIRE DE DRAPAGE</b>	
88	BANDE ADHESIVE	
89	<b>SOIN</b>	
90	<b>CICATRISATION ET PROTECTION DES PLAIES</b>	
91	<b>PANSEMENT PRIMAIRE</b>	
92	PANSEMENT HYDROCOLLOIDE	
93	PANSEMENT ALGINATE	
94	PANSEMENT INTERFACE/GRAS	

95	<b>PANSEMENT SECONDAIRE</b>	
96	PANSEMENT ADHESIF	
97	<b>FIXATION ET MAINTIEN</b>	
98	FIXATION ET MAINTIEN ADHESIF	
99	<b>DETERSION NETTOYAGE</b>	
100	COMPRESSE	X
101	TAMPON SOIN	
102	<b>ABORD CHIRURGICAL</b>	
103	<b>INSTRUMENTATION</b>	
104	BISTOURI	X
105	LAME	X
106	PINCE	
107	COUPE-FIL	
108	<b>SUTURE ET LIGATURE</b>	
109	FIL CHIRURGICAL	
110	SUTURE ADHESIVE	
111	<b>DRAINAGE CHIRURGICAL</b>	
112	<b>DRAIN CHIRURGICAL</b>	
113	DRAIN CHIRURGICAL TUBULAIRE	
114	DRAIN CHIRURGICAL MULTITUBULAIRE	
115	DRAIN CHIRURGICAL LAME ONDULEE	
116	DRAINAGE CHIRURGICAL ALENE	
117	<b>CANULE ASPIRATION</b>	X
118	CANULE ASPIRATION YANKAUER	
119	<b>ACCESSOIRES GENERAUX</b>	
120	<b>SECURITE</b>	
121	MATERIEL DE SECURITE	
122	SERINGUE DE SECURITE	X
123	SYSTEME DE PROTECTION AIGUILLE	
124	<b>FOSSET POUR SONDE</b>	
125	<b>SYSTEME UROGENITAL</b>	
126	<b>DRAINAGE IRRIGATION SYSTEME UROGENITAL</b>	
127	<b>SONDE VESICALE</b>	
128	SONDE VESICALE	X
129	DRAINAGE SUS PUBIEN	
130	SET POSE SONDE A BALLONNET SUS PUBIEN	
131	SET POSE SONDE SANS BALLONNET SUS PUBIEN	
132	<b>ACCESSOIRE GYNECOLOGIE</b>	
133	<b>ACCESSOIRE OBSTETRICAL</b>	
134	ALLAITEMENT	
135	TETERELLE	
136	<b>PRELEVEMENT INJECTION EXPLORATION</b>	
137	<b>BIOPSIE</b>	
138	<b>BIOPSIE OSSEUSE</b>	
139	AIGUILLE BIOPSIE OSSEUSE	
140	<b>PRELEVEMENT ET ANALYSE DES LIQUIDES BIOLOGIQUES</b>	
141	<b>SANG PRELEVEMENT ET ANALYSE</b>	
142	MATERIEL AUTOPRELEVEMENT	
143	AUTOPIQUEUR	
144	MATERIEL PRELEVEMENT SANG VEINEUX	
145	MATERIEL PRELEVEMENT SANG ARTERIEL	
146	MATERIEL PRELEVEMENT CAPILLAIRE	

147	<b>PRELEVEMENT INJECTION NON SPECIALISE</b>	
148	<b>AIGUILLE PRELEVEMENT INJECTION NON SPECIALISE</b>	
149	AIGUILLE HYPODERMIQUE	X
150	<b>SERINGUE PRELEVEMENT INJECTION NON SPECIALISE</b>	
151	SERINGUE PLASTIQUE	X
152	<b>SYSTEME MUSCULAIRE ET SQUELETTE</b>	
153	<b>CONTENTION ET IMMOBILISATION</b>	
154	<b>CONTENTION IMMOBILISATION</b>	
155	BANDE ELASTIQUE	
156	<b>CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET CRANIO FACIALE</b>	
157	<b>OSTEOSYNTHESE MAXILLO FACIALE ET CRANIO FACIALE</b>	
158	VIS OSTEOSYNTHESE MAXILLO FACIALE ET CRANIO FACIAL	X
159	PLAQUE OSTEOSYNTHESE CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET CRANIO FACIALE	X
160	<b>SYSTEME NERVEUX</b>	
161	<b>ANESTHESIE REGIONALE</b>	
162	<b>ANESTHESIE PERIMEDULLAIRE</b>	
163	RACHIANESTHESIE	
164	AIGUILLE RACHIANESTHESIE	
165	ANESTHESIE PERIDURALE	
166	AIGUILLE ANESTHESIE PERIDURALE	
167	CATHETER ANESTHESIE PERIDURALE	
168	ANESTHESIE CAUDALE	
169	AIGUILLE ANESTHESIE CAUDALE	
170	<b>ANESTHESIE GENERALE</b>	
171	<b>MASQUE</b>	
172	MASQUE LARYNGE	
173	<b>SYSTEME RESPIRATOIRE</b>	
174	<b>ASPIRATION SYSTEME RESPIRATOIRE</b>	
175	<b>ASPIRATION BRONCHIQUE ET TRACHEALE</b>	
176	SONDE ASPIRATION BRONCHIQUE ET TRACHEALE	X
177	ASPIRATEUR MUCOSITES	
178	<b>INTUBATION</b>	
179	<b>INTUBATION TRACHEALE</b>	
180	SONDE INTUBATION	
181	APPAREIL INTUBATION	
182	LAME LARYNGOSCOPE	
183	<b>INTUBATION OROPHARYNGIENNE</b>	
184	CANULE OROPHARYNGIENNE	
185	<b>TRACHEOTOMIE</b>	
186	<b>CANULE TRACHEOTOMIE</b>	
187	<b>DRAIN THORACIQUE ET PLEURAL</b>	
188	<b>DRAIN THORACIQUE</b>	
189	<b>ENSEMBLE DRAINAGE THORACIQUE</b>	
190	ENSEMBLE DRAINAGE THORACIQUE AVEC REGULATION	
191	<b>OXYGENOTHERAPIE</b>	
192	<b>SONDE A OXYGENE</b>	
193	<b>MASQUE A OXYGENE</b>	
194	<b>LUNETTE A OXYGENE CANULE NASALE</b>	
195	<b>ACCESSOIRE OXYGENOTHERAPIE AUTRE</b>	
196	FILTRE	X
197	<b>VENTILATION ASSISTEE</b>	
198	<b>HUMIDIFICATEUR CHAUFFANT VENTILATION ASSISTEE</b>	
199	<b>FILTRE RESPIRATOIRE</b>	

200	CIRCUIT DE VENTILATION
201	DIVERS SYSTEME RESPIRATOIRE
202	RACCORDS

## Annexe 2 – Limites admissibles des résidus de stérilisation à l'OE pour un patient de 70 kg

Calculs selon la norme NF EN ISO 10993-7 :2008

OE									
		Duree du contact (>, jour)		Masse corporelle du patient Mp (kg)					Valeurs retenues par la norme pour Mp = 70kg
<b>Dispositif à contact/ exposition permanent :</b>		30		70					
	La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 0,02 mg/kg/j x Mp kg x 0,2 ⇒	0,2800 mg/j	=	280 µg/j	0,1 mg/j (Valeur de l'édition 1995)
					La <b>qté limite (sur 70 ans)</b> : TE mg/j x 25 000 j ⇒	7,2 g	=	7154 mg	2,5 g
	En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :								
		Duree du contact (>, jour)							
<b>Dispositif à contact prolongé :</b>		1							
	La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 0,30 mg/kg/j x Mp kg x 0,2 ⇒	4,2 mg/j	=	4200 µg/j	2 mg/j (Valeur de l'édition 1995
					La <b>qté limite (sur 30 jours)</b> : TE mg/j x 30 j ⇒	126 mg	=	126000 µg	60 mg et déterminée pour Mp= 58kg)
	En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :								
		Duree du contact (≤, jour)							
<b>Dispositif à contact limité :</b>		1							
	La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 0,30 mg/kg/j x Mp kg x 0,2 ⇒	4,2 mg/j	=	4200 µg/j	4 mg/j
					La <b>qté limite (sur 1 jour)</b> : TE mg/j x 1 j ⇒	4,2 mg	=	4200 µg	4 mg

ECH									
		Duree du contact (>, jour)		Masse corporelle du patient Mp (kg)					Valeurs retenues par la norme pour Mp = 70kg
<b>Dispositif à contact permanent :</b>		30		70					
	La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 2,9 mg/kg/j /100 x Mp kg x 0,2 ⇒	0,406 mg/j	=	406 µg/j	0,4 mg/j (version anglaise)
					La <b>qté limite (sur 70 ans)</b> : TE mg/j x 25 000 j ⇒	10,37 g	=	10373,3 mg	10,0 g
	En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :								
		Duree du contact (>, jour)							
<b>Dispositif à contact prolongé :</b>		1							
	La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 0,27mg/kg x Mp kg x 0,2 ⇒	3,78 mg/j	=	3780 µg/j	2 mg/j (Valeur de l'édition 1995)
					La <b>qté limite (sur 30 jours)</b> : TE mg/j x 30 j ⇒	113,4 mg	=	113400 µg	60 mg
	En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :								
		Duree du contact (≤, jour)							
<b>Dispositif à contact limité :</b>		1							
	La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser :				TE mg/j = 0,64 mg/kg/j x Mp kg x 0,2 ⇒	8,96 mg/j	=	8960 µg/j	9 mg/j
					La <b>qté limite (sur 1 jour)</b> : TE mg/j x 1 j ⇒	8,96 mg	=	8960 µg	9 mg

### Annexe 3 – Limites admissibles des résidus de stérilisation à l'OE pour un patient de 1 kg

Calculs selon la norme NF EN ISO 10993-7 : 2008

OE					
	Duree du contact (> , jour)	30	Masse corporelle du patient Mp (kg)	1	
<b>Dispositif à contact/ exposition permanent :</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 0,02 \text{ mg/kg/j} \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,0040 mg/j = 4 µg/j		
La <b>qté limite (sur 70 ans)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 25\,000 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>0,1 g</b> = 102,2 mg		
En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :					
	Duree du contact (> , jour)	1			
<b>Dispositif à contact prolongé:</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 0,30 \text{ mg/kg/j} \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,06 mg/j = 60 µg/j		
La <b>qté limite (sur 30 jours)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 30 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>1,8 mg</b> = 1800 µg		
En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :					
	Duree du contact (≤ , jour)	1			
<b>Dispositif à contact limité :</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> d'oxyde d'éthylène reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 0,30 \text{ mg/kg/j} \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,06 mg/j = 60 µg/j		
La <b>qté limite (sur 1 jour)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 1 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>0,06 mg</b> = 60 µg		
ECH					
	Duree du contact (> , jour)	30	Masse corporelle du patient Mp (kg)	1	
<b>Dispositif à contact permanent :</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 2,9 \text{ mg/kg/j} / 100 \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,0058 mg/j = 5,8 µg/j		
La <b>qté limite (sur 70 ans)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 25\,000 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>0,15 g</b> = 148,19 mg		
En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :					
	Duree du contact (> , jour)	1			
<b>Dispositif à contact prolongé:</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 0,27 \text{ mg/kg} \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,05 mg/j = 54 µg/j		
La <b>qté limite (sur 30 jours)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 30 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>1,6 mg</b> = 1620 µg		
En outre, la dose maximale d'oxyde d'éthylène ne doit pas dépasser :					
	Duree du contact (≤ , jour)	1			
<b>Dispositif à contact limité :</b>					
La dose <b>moyenne journalière</b> de 2-chloroéthanol reçue par le patient ne doit pas dépasser : $TE \text{ mg/j} = 0,64 \text{ mg/kg/j} \times Mp \text{ kg} \times 0,2 \Rightarrow$					
			0,13 mg/j = 128 µg/j		
La <b>qté limite (sur 1 jour)</b> : $TE \text{ mg/j} \times 1 \text{ j} \Rightarrow$					
			<b>0,13 mg</b> = 128 µg		

Rem : la quantité limite sur 70 ans n'a pas de pertinence dans ce cas puisque la masse corporelle du patient varie fortement au cours de cette période.

### Annexe 4 – Résultats des dosages OE, sondes de nutrition entérale – Partie 1

N° sonde	Ø ext. CH	Pédiatrie?	Néonatalogie?	Type d'exposition	Délai Stérilisation/Congélation jour	Résultats OE µg/g Tube	Résultats OE µg/g Raccord	Contribution tube µg	Contribution raccord µg	Total OE Σ (tube + raccord) µg/DM
1	6	oui	oui	permanente	5	0,7	14,2	2	6	8
2	6	oui	oui	prolongée	5	3,4	14	12	6	18
3	6	oui	oui	prolongée	2	0,2	340	1	216	216
4	6	oui	oui	limitée	2	<0,2	230	0	149	149
5	6	oui	oui	prolongée	3	<0,2	790	0	484	484
6	6	oui	oui	prolongée	3	<0,2	730	0	439	439
7	6	oui	oui	prolongée	3	2,5	>800	10	590	600
8	6	oui	oui	permanente	0	<0,2	60	0	76	765
							740		689	
9	8	oui	oui	permanente	0	<0,2	15,2	0	19	762
							800		743	
10	14	non	non	permanente	3	9,1	7,9	24	46	95
							>20		25	
11	6	oui	non	permanente	8	11,2	12,4	41	35	77
12	8	oui	non	permanente	8	9,4	10,8	53	31	84
13	9	pas spécifique	pas spécifique	permanente	4	<0,2	0,8	0	3	3
14	6	oui	oui	permanente	2	3,7	2,8	13	2	14
15	6	oui	oui	prolongée	2	<0,2	620	0	458	458
16	6	oui	oui	prolongée	2	<0,2	>800	0	591	591
17	6	oui	oui	permanente	2	3	>800	10	601	611
18	6	oui	oui	prolongée	2	0,5	4,6	1	3	4
19	6	oui	oui	prolongée	> 6 mois	<0,2	<1,0	≤ LR	≤ LR	≤ LR
20	4	oui	oui	prolongée	> 6 mois	<0,2	<1,0	≤ LR	≤ LR	≤ LR
21	6	oui	oui	prolongée	2	0,9	87,8	2	155	157
22	8	oui	non	prolongée	2	2,1	130	10	226	236
23	5	oui	oui	prolongée	> 6 mois	<0,2	<1,0	≤ LR	≤ LR	≤ LR
24	6,5	oui	oui	prolongée	18 (max)	<0,2	<1,0	≤ LR	≤ LR	≤ LR

LR : Limite de report

En bleu : la limite supérieure de la gamme de mesure ayant été atteinte, le résultat est rendu en utilisant la limite supérieure (20 ou 800 µg/g).

### Annexe 5 – Résultats des dosages ECH, sondes de nutrition entérale – Partie 1

N° sonde	Ø ext. CH	Délai Stérilisation/Congélation jour	Résultats ECH		Contribution tube µg	Contribution raccord µg	Total ECH Σ (tube + raccord) µg/DM
			µg/g Tube	µg/g Raccord			
2	6	5	9,8	34,5	34,8	14,6	49
4	6	2	5,6	7,6	18,1	4,9	23
6	6	3	2,1	4,2	6,8	2,5	9
13	9	4	39,9	16	118,7	55,9	175
15	6	2	58,3	2,3	173,2	1,7	175
16	6	2	18,4	<1,5	59,4	<LR	59
19	6	> 6 mois	<1,5	<1,5	<LR	<LR	<LR
20	4	> 6 mois	<1,5	<1,5	<LR	<LR	<LR
23	5	> 6 mois	<1,5	<1,5	<LR	<LR	<LR

LR : Limite de report

## Annexe 6 – Fabricants du contrôle de marché

- 1) Bard
- 2) Cair LGL
- 3) Covidien
- 4) Maxter Catheters
- 5) Medwin
- 6) Nutricia Nutrition Clinique
- 7) Oiarso S. Coop (distribué par Bexen)
- 8) Pentaferre (distribué par Segap)
- 9) Péters Surgical
- 10) Vygon
- 11) WellLead Medical (distribué par CareFusion)

## Annexe 7 – Rappel de la réglementation (Juin 2014)

# 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 16/12/2008 (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 médicaux<sup>15</sup>, requiert le respect des exigences essentielles de son annexe I<sup>16</sup> 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/CEE<sup>17</sup> [...]* ». 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Transposée en droit national par l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux DM.

<sup>17</sup> 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 10993-7<sup>18</sup> « 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.

<sup>18</sup> 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.

## Annexe 8 – Dosages OE et ECH – Partie 2 : sondes de nutrition entérale issues des stocks hôpitaux ou distributeurs

N° Sonde	Ø ext. CH	N° Sonde premiers dosages (ou même gamme)	OE tube µg	OE raccord µg	Total OE Σ (tube + raccord) µg/DM	ECH tube µg	ECH raccord µg	Total ECH Σ (tube + raccord) µg/DM	Délai Stérilisation-dosage jours
24	6	1	< LR	< LR	< LR	41,1	5,9	47,0	111
31	6	1	< LR	< LR	< LR	99,5	13,2	112,6	126
25	6	2	< LR	< LR	< LR	4,7	3,0	7,7	73
18	6	3	< LR	1	1	6,9	< LR	6,9	149
10	6	3	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	419
17	6	3	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	290
8	6	5	< LR	159	159	2,9	1,4	4,4	167
12	4	5	< LR	109	109	< LR	1,2	1,2	95
7	6	5	< LR	11	11	13,3	2,3	15,6	366
16	6	5	< LR	8	8	< LR	1,4	1,4	833
9	6	5	< LR	5	5	< LR	< LR	< LR	328
15	4	5	< LR	4	4	< LR	< LR	< LR	348
29	8	6	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	109
26	6	7	1	63	65	24,1	< LR	24,1	97
32	6	8	< LR	70	70	12,0	37,1	49,1	1364
34	8	9	2	90	92	< LR	2,7	2,7	366
33	8	9	< LR	53	53	15,6	3,5	19,1	384
28	14	10	1	8	9	< LR	< LR	< LR	946
20	6	11	< LR	0	3	< LR	< LR	< LR	500
19	8	12	< LR	0	2	< LR	< LR	< LR	360
27	9	13	< LR	< LR	< LR	23,4	< LR	23,4	47
1	6	15	< LR	498	498	10,4	<LR	10,4	42
2	4	15	< LR	241	241	4,7	<LR	4,7	77
3	6	15	< LR	140	140	9,0	<LR	9,0	90
21	6	15	< LR	76	76	< LR	< LR	< LR	1089
22	4	15	< LR	64	64	< LR	< LR	< LR	98
23	6	15	< LR	56	56	< LR	< LR	< LR	21
30	6	16	< LR	206	206	< LR	< LR	< LR	60
4	8	16	< LR	158	158	< LR	<LR	<LR	403
5	8	17	< LR	2	2	10,5	<LR	10,5	54
13	6	19	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	127
14	4	20	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	< LR	81
11	8	Prolongateur à connecter à une sonde CH06	< LR	167	167	< LR	2,4	2,4	215
6	8	Prolongateur à connecter à une sonde CH06	< LR	78	78	19,9	3,7	23,5	495

LR : limite de report

**Annexe 9 – Formulaire d'enquête fabricants - 2013**

Dispositifs de nutrition entérale utilisés en pédiatrie et néonatalogie et mis sur le marché français par votre société : revue des conditions de stérilisation

**1. Dispositifs médicaux destinés à la nutrition entérale utilisés en néonatalogie et pédiatrie et mis sur le marché en France.**

*Joindre une brochure commerciale reprenant l'ensemble des références disponibles sur le marché français.*

Mode de stérilisation utilisé pour cette gamme de produits	
Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OE)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <i>Dans l'affirmative pour quel type de matériaux et pour quel type de produits : ...</i>
Stérilisation par irradiation	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <i>Dans l'affirmative, pour quel type de matériaux et pour quel type de produits : ...</i>
Stérilisation à la vapeur d'eau	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <i>Dans l'affirmative, pour quel type de matériaux et pour quel type de produits : ...</i>
Autre	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <i>Dans l'affirmative, mode de stérilisation utilisé pour quel type de matériaux et pour quel type de produits : ...</i>

Quelle est la part approximative du recours à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène par rapport à l'ensemble des modes de stérilisation utilisés pour ce type de dispositifs médicaux ?

## 2. Cas des sondes d'alimentation entérale stérilisées à l'oxyde d'éthylène

*Fiche concernant chacune des références sélectionnées pour le contrôle (annexe 1).  
Merci de bien vouloir remplir une fiche par référence.*

### 2.1. Informations générales

Nom commercial		...
Désignation du dispositif médical (DM)		<i>Indiquer le type de sonde</i>
Référence :		...
Fabricant		...
Coordonnées du Fabricant : <i>Au sens de la Directive 93/42/CEE</i>	Adresse postale	...
	Téléphone	...
	Fax	...
	Courriel	...
Classification du Dispositif Médical suivant l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE		...
Marquage CE		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Fournir une copie du certificat CE correspondant (émis par l'organisme notifié)</i></li> <li>- <i>Fournir une copie de la déclaration CE de conformité (émise par le fabricant)</i></li> </ul>
Nombre d'unités vendues en France en 2011 et 2012		...
Etiquetage		<i>Fournir une copie de l'étiquetage de l'emballage de vente</i>
Notice d'instruction		<i>Fournir un exemplaire de la notice d'instruction</i>
Fiche technique		<i>Fournir une fiche technique</i>
Lieu de production du dispositif		...
Lieu de stérilisation du dispositif		...
Dispositif destiné à la pédiatrie :		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Dispositif destiné à la néonatalogie :		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Fréquence de remplacement du dispositif recommandée (j)		...
Lister les DM généralement utilisés avec ce dispositif dans un montage de ligne pour nutrition entérale		...
Composition du dispositif (en distinguant les différentes parties et matériaux)		...
Masse unitaire du dispositif (g)		...

## 2.2. Recours au mode de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Application de la norme EN ISO 11135-1 (2007)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON. Dans ce cas indiquer comment les exigences essentielles correspondantes de la directive 93/42/CE sont respectées : ...
Stérilisation à l'oxyde d'éthylène : justifier ce choix	...
L'utilisation de matériaux et de procédés de stérilisation alternatifs ont-ils été envisagés pendant le développement et la conception du produit ?  Justifier la décision :	... ...
Conclusion de l'analyse de risque liée à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme mode de stérilisation	...
Une recherche de solution alternative à la stérilisation par l'oxyde d'éthylène est-elle actuellement à l'étude ?  Si oui, quelles sont les solutions envisagées (matériaux, modes de stérilisation, ...) et le calendrier associé ?	... ...

## 2.3. Modalités de stérilisation

Application de la norme EN ISO 10993-7(2008)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON. Dans ce cas indiquer comment les exigences essentielles correspondantes de la directive 93/42/CE sont respectées : ...
Application de la norme EN ISO 10993-17 (2009)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON. Dans ce cas indiquer comment les exigences essentielles correspondantes de la directive 93/42/CE sont respectées : ...

Si les normes EN ISO 10993-7(2008) et EN ISO 10993-17 (2009) sont appliquées :										
Catégorie d'exposition dans laquelle le dispositif a été classé conformément au paragraphe 4.2. de la norme EN ISO 10993-7  Justification de ce choix :	<input type="checkbox"/> exposition limitée <input type="checkbox"/> exposition prolongée <input type="checkbox"/> contact permanent  .....									
Méthode d'extraction utilisée pour la détermination quantitative de : - l'oxyde d'éthylène et - du chlorhydrate d'éthylène <sup>19</sup> (ECH) résiduels :  Justification de ce choix :	<input type="checkbox"/> extraction exhaustive <input type="checkbox"/> extraction avec simulation d'utilisation  .....									
<u>En cas d'utilisation d'une extraction avec simulation d'utilisation</u> : décrire les conditions définies (durée et température) permettant de représenter l'utilisation prévue du dispositif avec les conditions les plus éprouvantes pour le patient.	.....									
Libération de lots : approche utilisée	<input type="checkbox"/> Dosage du taux résiduel sur chaque lot  <input type="checkbox"/> Présence de courbes de dissipation. <i>Précisez le temps requis pour atteindre la limite résiduelle d'oxyde d'éthylène :.....</i>									
Limites de la méthode de dosage utilisée pour l'oxyde d'éthylène et le chlorhydrate d'éthylène : - LD, Limite de Détection (µg) - LQ, Limite de Quantification (µg)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OE</th> <th>ECH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LD (µg)</td> <td>...</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>LQ (µg)</td> <td>...</td> <td>...</td> </tr> </tbody> </table>		OE	ECH	LD (µg)	...	...	LQ (µg)	...	...
	OE	ECH								
LD (µg)	...	...								
LQ (µg)	...	...								
Parties du dispositif analysées	...									
Valeur limite résiduelle d'oxyde d'éthylène par dispositif individuel : spécification liée à la libération de lots (mg par dispositif)	...									
Valeur limite résiduelle de chlorhydrate d'éthylène pouvant être présent, par dispositif individuel : spécification liée à la libération de lots (mg par dispositif)	...									
Justification de la détermination de ces valeurs seuils : - prise en compte du poids de l'enfant ? - prise en compte d'un facteur d'exposition ? (cas d'utilisation simultanée de multiples dispositifs également stérilisés à l'OE)	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON  <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON ...									
Taux résiduels : - d'oxyde d'éthylène et - de chlorhydrate d'éthylène	<i>Fournir les résultats de dosages des résidus de stérilisation OE et ECH, réalisés lors de la validation du process de stérilisation pour ce dispositif. Préciser les dates de stérilisation et de dosage.</i>									

<sup>19</sup> 2-chloroéthanol.