

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

Rappel de la réglementation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⇒ En phase de conception

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

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

⇒ En phase de validation du procédé de stérilisation

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

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

En ce qui concerne l'utilisation simultanée de plusieurs DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène, la norme prévoit un facteur de minoration par défaut de 0.2, correspondant à l'utilisation simultanée de 5 DM.

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

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

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

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