

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

**FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2024

THÈSE 2024/TOU3/2092

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LAM, ALEX-LAURENT

**LA GESTION DES RISQUES DES DISPOSITIFS MÉDICAUX :
EXEMPLE DE L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE, LOIN D'ÊTRE UN DÉBAT
STÉRILE**

10 septembre 2024

Directeur de thèse : Dr. Castel-Molières, Marion

JURY

Président : Dr. Tourrette Diallo, Audrey
1er assesseur : Dr. Castel-Molières, Marion
2ème assesseur : Dr. Hauviller, Laurent
3ème assesseur : Poirette, Sophie

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

À la Présidente du jury,

À la Docteure Audrey TOURRETTE DIALLO,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Vos cours sur les dispositifs médicaux ont éveillé ma curiosité sur ce domaine et, sans m'en rendre compte, sont le point d'origine de ma carrière professionnelle. Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma reconnaissance et mon respect.

Aux membres du jury,

Au Docteur Laurent HAUVILLER,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Ta passion sur la stérilisation m'a marqué lors du stage à l'UCS, je n'aurai jamais eu l'idée d'approfondir le sujet de l'oxyde d'éthylène sans ton influence.

À Sophie POIRETTE,

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'ai beaucoup appris à vos côtés, toi et Patricia, durant l'année d'alternance. Merci pour ta pédagogie et ta gentillesse, travailler avec toi sera toujours un plaisir.

À ma directrice de thèse,

À la Docteure Marion CASTEL-MOLIÈRES,

Je suis infiniment reconnaissant envers toi qui a immédiatement accepté de diriger cette thèse. Tes conseils, ta disponibilité et tes encouragements pendant la longue rédaction de cette thèse me sont précieux. Le stage à la matériovigilance a été le moment où j'ai décidé de me consacrer aux dispositifs médicaux, je te remercie sincèrement.

À mes parents, c'est grâce à votre soutien et votre amour inconditionnel malgré tous mes errements scolaires que j'ai pu en arriver là aujourd'hui. Je vous dédie cette thèse qui j'espère vous rendra fiers.

À mon frère Norbert, je te remercie de m'avoir constamment poussé à commencer cette thèse, sans toi elle aurait pu ne jamais exister. Tu auras toujours mon respect, sauf peut-être pour tes blagues au téléphone.

À ma sœur Rosalie, je te remercie d'être toujours présente pour moi, tu es mon point d'ancrage que ce soit mentalement ou physiquement.

À mes nièces Garance, Caroline et Pia, vous avez accompagné mon cursus universitaire et vous voir grandir et devenir de magnifiques personnes me rend très fier d'être votre oncle.

À Eni, tu m'as toujours poussé à être meilleur, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir aidé à sortir de ma personnalité de solitaire et de ton soutien infaillible. Merci pour toutes les aventures vécues ensemble et celles qui viendront !

À Emma, merci de ton soutien lors de la rédaction de la thèse et plus généralement pendant toutes ces années, ton "stress" a mine de rien été un moteur positif.

À Aline, merci pour tous ces moments passés, on le fera un jour ce semi-marathon !

À Bryan, merci pour toutes ses nuits passées à rager contre des personnages virtuels. Le voyage au Japon n'a été que meilleur en ta compagnie, on refait ça quand tu veux.

À ceux du master DMEEV de Paris-Saclay et particulièrement Sandrine, Manu, Caroline, Hortense, Antoine, Brandon, Manon et Yilin, merci pour tous les moments passés pendant le master ou après, à travers la France. On se revoit très vite dans nos prochains « séminaires » de « travail » !

À tous celles et ceux de Lohmann et Rauscher France, je vous remercie de votre chaleureux accueil dans la chouette ville de Remiremont.

An die Risikomanagement-Abteilung: Maren, Martin, Melvin, Lisi, Kay und Rebecca, Vielen Dank, dass Sie mich in Deutschland aufgenommen und mir das Risikomanagement beigebracht haben. Aber für das Mettbrötchen danke ich euch nicht!

Table des matières

Remerciements	3
Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
Partie 1 : La gestion des risques des dispositifs médicaux	12
1.1. La documentation technique d'un dispositif médical.....	12
1.2. La gestion des risques au sein de la documentation technique.....	13
1.2.1. Qu'est-ce qu'un risque ?.....	13
1.2.2. La maîtrise des risques au cœur des préoccupations.....	14
1.3. Le processus de la gestion des risques selon l'ISO 14971 [5].....	16
1.3.1. Le plan de gestion des risques.....	18
1.3.2. Les critères d'acceptabilité des risques.....	18
1.3.3. L'analyse des risques	20
1.3.3.1. Utilisation prévue et mauvaises utilisations raisonnablement prévisibles	21
1.3.3.2. Identification des caractéristiques relatives à la sécurité	21
1.3.3.3. Identification des dangers et des situations dangereuses.....	21
1.3.3.4. Estimation des risques.....	23
1.3.4. L'évaluation des risques	24
1.3.5. Les mesures de maîtrise des risques.....	24
1.3.6. L'évaluation du risque résiduel global et l'analyse de la balance bénéfice-risque.....	27
1.4. Les éléments de la documentation technique en lien avec la gestion des risques.....	29
1.4.1. L'évaluation préclinique du DM	29
1.4.2. L'évaluation clinique, les investigations cliniques et l'état de l'art	30
1.4.3. La surveillance après commercialisation et la matériovigilance.....	30
1.4.4. L'évaluation de l'aptitude à l'utilisation	31
Partie 2 : La gestion des risques des DM appliquée à la stérilisation par l'OE, cas d'un produit commercialisé en France.....	34
2.1. La stérilisation industrielle des DM et l'oxyde d'éthylène	34
2.1.1. Pourquoi stériliser des dispositifs médicaux ?.....	34
2.1.2. Les principales méthodes de stérilisation en milieu industriel.....	35
2.1.3. L'oxyde d'éthylène, propriétés physico-chimiques et utilisations	36
2.1.4. Le processus industriel de stérilisation à l'oxyde d'éthylène	38
2.2. L'exposition à l'oxyde d'éthylène	41
2.2.1. Profil toxicologique de l'oxyde d'éthylène	41
2.2.1.1. Toxicité aiguë.....	41
2.2.1.2. Toxicité chronique.....	42
2.2.1.3. Génotoxicité et reprotoxicité	42
2.2.2. Les résidus d'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation.....	43
2.2.2.1. Les dérivés de l'oxyde d'éthylène.....	43
2.2.2.2. Facteurs pouvant influencer la quantité potentielle de résidus sur un DM.....	44
2.2.2.3. Méthodes d'évaluation de la quantité de résidus de stérilisation	45

2.3.	Le cadre normatif de l'exposition à l'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation du dispositif médical	47
2.3.1.	Les limites aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène	47
2.3.2.	Facteurs additionnels pouvant modifier la valeur des limites	48
2.3.3.	Comment les limites ont-elles été établies ?	50
2.3.4.	Les limites d'exposition aux résidus chez l'enfant, nouveau-né et prématuré : pourquoi des limites plus strictes pour ces populations ?	52
2.4.	La gestion des risques appliquée à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène	53
2.4.1.	Exemples de rappels et mesures correctives liés à l'oxyde d'éthylène	53
2.4.2.	Identification des situations dangereuses liés à la stérilisation à l'OE	56
2.4.3.	Mesures de maîtrise du risque d'exposition à l'oxyde d'éthylène	57
2.4.4.	L'analyse des risques relatifs à la stérilisation à l'OE.....	58
Partie 3 : Quel futur pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux ?		61
3.1.	L'oxyde d'éthylène, de moins en moins dans l'air du temps	61
3.1.1.	La responsabilité sociétale des entreprises de santé.....	61
3.1.2.	L'impact environnemental et sociétal de l'oxyde d'éthylène.....	63
3.1.3.	L'oxyde d'éthylène, futur dispositif médical ?	65
3.2.	Comment remplacer l'oxyde d'éthylène ?	67
3.2.1.	Les alternatives actuelles de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène	67
3.2.2.	Le retraitement des dispositifs médicaux à usage unique	69
3.2.3.	La réduction de l'utilisation des dispositifs médicaux stériles.....	79
Conclusion		81
Annexes.....		82
Sources.....		84

Liste des figures

Figure 1. Schéma du processus de gestion des risques [5]	17
Figure 2. Exemple de matrice des risques [9]	20
Figure 3. Du danger au risque d'un DM, adapté de la figure C1 de l'ISO 14971 [5]	22
Figure 4. Une seringue à usage unique avec aiguille rétractable, avant et après utilisation [10]	25
Figure 5. Pictogrammes indiquant la présence ou non de caoutchouc naturel	27
Figure 6. Formule chimique de l'oxyde d'éthylène [26]	37
Figure 7. Réaction d'alkylation avec l'OE sur l'ADN : exemple de la guanine [29]	37
Figure 8. Exemple d'une petite unité de stérilisation à l'OE [33]	39
Figure 9. Chambre de stérilisation à l'OE, photo personnelle	40
Figure 10. Cycle typique de stérilisation à l'OE, adapté de [34]	41
Figure 11. Formule topologique du chlorhydrate d'éthylène	43
Figure 12. Formule topologique de l'éthylène glycol	44
Figure 13. Exemple de SBS plastique souple-feuille de polyéthylène [40]	45
Figure 14. Formules de détermination des limites	51
Figure 15. Exemple de rappel de produit alimentaire publié suite à l'alerte européenne [51]	56
Figure 16. Logigramme d'application de l'article 17 du RDM par Europharmat [76]	73
Figure 17. Vue d'ensemble du retraitement des DMUU en Europe en avril 2024 [77]	74

Liste des tableaux

Tableau 1. Exemple de critères de probabilité de survenue [8].....	19
Tableau 2. Exemple de critères de sévérité [8].....	20
Tableau 3. Modèle type de tableau de gestion des risques	28
Tableau 4. Tableau récapitulatif des limites admissibles par DM de résidus d'OE et d'ECH [41]	50
Tableau 5. Tableau préliminaire des risques relatifs à l'OE	60
Tableau 6. Classification des DM pour le retraitement, adapté de [84]	78

Liste des abréviations

ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé de Belgique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BEGES	Bilan des émissions des gaz à effets de serre
BfArM	Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux d'Allemagne (<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>)
CEF	Facteur d'Exposition Concomitant
DGCCRF	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes
DM	Dispositif médical
DMUU	Dispositif médical à usage unique
ECH	Chlorhydrate d'éthylène
EG	Éthylène glycol
EGSP	Exigences générales en matière de sécurité et de performances
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (<i>Food and Drug Administration</i>)
FSCA	Mesure corrective de sécurité (<i>Field Safety Corrective Action</i>)
FSN	Avis de sécurité (<i>Field Safety Notice</i>)
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LMR	Limite Maximale des Résidus
LOAEL	Dose la plus basse produisant un effet nocif observable (<i>Lowest Observable Adverse Effect Limit</i>)
MDCG	Groupe de Coordination du Dispositif Médical (<i>Medical Device Coordination Group</i>)
MMR	Mesure de maîtrise des risques
NAS	Niveau d'Assurance de Stérilité
NOAEL	Dose sans effet nocif observable (<i>No Observable Adverse Effect Limit</i>)
OE	Oxyde d'éthylène
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEF	Facteur d'Exposition Proportionnel
RDM	Règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux
RKI	Institut Robert Koch

RSE	Responsabilité Sociétale des Entreprises
SBS	Système de Barrière Stérile
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
TCL	Limite de Contact Tolérable
TE	Exposition Tolérable (<i>Tolerable Exposure</i>)
TI	Apport Tolérable (<i>Tolerable Intake</i>)

Introduction

Les dispositifs médicaux (DM) représentent un marché commercial important. Rien que pour la France, selon le panorama du DM réalisé par le SNITEM de 2023, les entreprises du DM ont réalisé au total un chiffre d'affaires de 32,5 milliards d'euros. [1] Et ce, malgré le fait que les exigences de sécurité sont de plus en plus strictes, notamment depuis la mise en application à la fin avril 2021 du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (RDM) [2]. La gestion des risques est une partie essentielle de la documentation technique qui permet de documenter les décisions du fabricant légal pour la maîtrise de ces risques, les réduire au plus bas possible et garantir la sécurité du DM.

Considérant la qualité des produits de santé, la possibilité d'une contamination microbienne du DM est l'un des principaux risques que doit résoudre le fabricant. Ainsi, un pourcentage significatif des DM sont commercialisés à l'état stérile : selon la Food and Drug Administration (FDA), les DM stériles représentent près de 50% des DM disponibles sur le marché américain. [3] La principale méthode de stérilisation industrielle est la stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OE) grâce à son efficacité sur un large éventail de pathogènes, sa compatibilité sur les matériaux et son coût raisonnable. Mais, l'OE représente lui-même un risque non négligeable : génotoxique et carcinogène même à faibles doses, son utilisation est de plus en plus débattue notamment suite à différents scandales qui ont remis en question son bénéfice par rapport à son profil de risques.

À travers cette thèse, nous allons dans un premier temps comprendre l'identification des risques potentiels associés à l'utilisation d'un DM et la mise en place de mesures de maîtrise de ceux-ci pour garantir la sécurité du produit. Nous explorerons les grandes étapes du processus de la gestion des risques et sa place dans la documentation technique d'un DM. Dans un deuxième temps, nous étudierons l'OE en tant qu'agent de stérilisation et les raisons de son utilisation importante parmi les techniques de stérilisation disponibles, mais aussi les risques qu'il représente sur la santé humaine. Nous détaillerons les exigences normatives concernant les résidus de stérilisation et l'évolution de ces exigences pour pouvoir établir une analyse des risques de cette méthode. Enfin, nous terminerons par la présentation des alternatives à la stérilisation par l'OE des DM actuellement à l'étude, qui visent à réduire la dépendance à l'OE pour continuer à répondre à l'exigence principale du RDM : des DM sûrs et efficaces.

Partie 1 : La gestion des risques des dispositifs médicaux

1.1. La documentation technique d'un dispositif médical

Un DM est un produit de santé ayant une ou plusieurs finalités médicales précises chez l'homme et dont le mode d'action principale voulue n'est pas obtenu par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou par métabolisme mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Le RDM indique que l'appellation de DM s'applique également aux produits destinés à la maîtrise de la conception comme les préservatifs ainsi qu'aux produits destinés au nettoyage, désinfection ou à la stérilisation des DM. L'annexe XVI du RDM établit aussi une liste de produits n'ayant pas de destination médicale (par exemple les lentilles de contact ou les produits de comblement sous-cutané à visée esthétique) mais pour lesquels le règlement européen s'applique. [2]

Le terme « dispositif médical » peut donc s'appliquer à une variété très nombreuse et hétérogène de produits, avec autant de modes d'action différents. Le RDM a pour but de poser un cadre légal commun à tous ces produits et les fabricants légaux doivent s'y conformer pour pouvoir continuer à commercialiser leurs produits en Europe. Ils doivent démontrer la conformité du DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances (EGSP) en vue du marquage de conformité aux exigences essentielles (« marquage CE »). Au nombre de 23, les EGSP posent un cadre de travail complet visant à assurer un niveau élevé de sécurité et de protection de la santé des patients et des utilisateurs. La démonstration et les preuves de la conformité d'un DM aux EGSP sont regroupées dans sa documentation technique.

Tout DM doit faire l'objet d'une documentation technique, quelle que soit sa classe de risque. Celle-ci contient toutes les informations pertinentes du DM durant tout son cycle de vie : depuis le début de sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation et pour son utilisation par les usagers. Le fabricant légal peut établir des familles de DM qui regroupent les produits dont l'utilisation prévue, la conception et l'emballage sont similaires pour ne pas devoir établir une documentation technique unique à chacun.

L'annexe 2 du RDM liste les éléments qui figurent obligatoirement dans la documentation technique d'un DM [2]:

- La description et la spécification du DM qui regroupent toutes les informations permettant d'identifier le DM, en particulier son utilisation prévue, la population de patients visée, son mode d'action et sa classe de risque... ;

- Les informations fournies par le fabricant sur les différents niveaux de conditionnement du DM, les étiquettes correspondantes et la notice d'utilisation si présente ;
- Les informations sur la conception et la fabrication du dispositif ainsi que les informations détaillées des matières premières et de l'identification des fournisseurs ;
- La démonstration de la conformité aux EGSP détaillant les exigences qui s'appliquent, les méthodes utilisées pour démontrer la conformité, les normes harmonisées et la référence des documents constituant la preuve de la conformité ;
- L'analyse bénéfice/risque et la gestion des risques du DM ;
- La vérification et la validation du dispositif, démontrées par les résultats et les analyses critiques des données précliniques et cliniques, des données de stabilité, ainsi que le plan de suivi clinique après commercialisation (SCAC).
- Des informations supplémentaires peuvent être requises selon la nature du DM, par exemple si le DM incorpore une substance médicamenteuse ou bien si le DM est stérile.

L'ensemble de la documentation technique d'un DM est examiné par les organismes notifiés en vue du marquage CE du produit, excepté pour les DM de classe 1 pour lesquels le marquage CE est obtenu par auto-certification. Après la mise sur le marché du DM, la documentation technique devra intégrer les éléments relatifs à la surveillance après commercialisation du produit, décrits dans l'annexe 3 du RDM. La documentation technique d'un DM est donc une documentation vivante, continuellement réévaluée et mise à jour.

Le cadre de travail posé par le RDM et les EGSP adopte une approche dite "basée sur les risques", c'est-à-dire fondée sur l'identification des risques potentiels liés à l'utilisation du DM. Le fabricant doit identifier tous les dangers potentiels de son DM, estimer les risques correspondants et évaluer leur acceptabilité compte tenu de la destination prévue et du bénéfice médical que le DM apporte. En fonction de cette évaluation, le fabricant met en place des mesures pour réduire les risques au maximum et garantir une balance bénéfice/risque positive pour son produit. Cette approche basée sur les risques est également le socle adopté par la norme NF EN ISO 13485, qui énonce les exigences relatives au système de management de la qualité d'une entreprise qui fabrique et commercialise des DM. [4]

1.2. La gestion des risques au sein de la documentation technique

1.2.1. Qu'est-ce qu'un risque ?

Un risque est composé de deux éléments essentiels :

- La sévérité d'un préjudice ;
- La probabilité de survenue du préjudice en question.

Pour les DM, un préjudice est défini comme "une blessure ou un dommage à la santé d'une personne ou bien un dommage à une propriété ou à l'environnement". [5] La sévérité d'un préjudice correspond aux conséquences possibles sur la santé et la probabilité de survenue cherche à mesurer son occurrence lors de l'utilisation. Ces deux paramètres sont donc très dépendants de la nature du DM étudié : son utilisation prévue, sa conception...

De plus, les risques ne concernent pas uniquement les atteintes à la santé du patient ou de l'utilisateur, ils comprennent aussi les dégâts matériels sur le lieu d'utilisation et les dégâts sur l'environnement, comme par exemple les déchets d'utilisation ou la pollution des eaux usées. Ces aspects du préjudice ont souvent été sous-estimés lors de l'évaluation des risques d'un DM mais, à la vue des considérations croissantes sur l'environnement, sont heureusement de plus en plus pris en compte.

Néanmoins, le RDM se concentre uniquement sur les risques directement liés à l'utilisation du DM et qui affectent l'utilisateur final. Les autres situations de survenue d'un risque, en-dehors de son utilisation, n'entrent pas dans le champ de considération du RDM, comme par exemple les risques liés à la production du DM et qui affectent les employés de l'usine de production.

L'utilisation d'un DM comporte un degré inhérent de survenue d'un risque, un DM sans risque n'existe pas. Le fabricant légal doit prouver sa maîtrise de tous les risques de son DM et doit les réduire autant que possible, démontrant ainsi que le bénéfice apporté par le DM est plus important que le risque résiduel.

1.2.2. La maîtrise des risques au cœur des préoccupations

La maîtrise des risques est un point central pour garantir la qualité et la sécurité d'un DM. Son importance est palpable à travers tout le RDM : le terme « risque » apparaît plus de 240 fois dans le règlement et la maîtrise des risques est mentionnée dès la première EGSP : « les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis ». [2] En outre, la mise en place d'un système de gestion des risques constitue à la fois la troisième EGSP et la deuxième obligation générale des fabricants selon l'article 10 du RDM.

La gestion des risques correspond à l'application systématique de stratégies, de procédures et de pratiques pour l'analyse, l'évaluation, le contrôle et la surveillance des risques. C'est un processus qui est applicable à tous les secteurs où la qualité est essentielle. Par exemple, selon l'article L6111-2 du code de la santé publique, les établissements de santé « élaborent et mettent en œuvre [...] une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités ». [6] Les fabricants de produits à finalité médicale sont donc naturellement soumis à la gestion des risques car la qualité et la sécurité de ceux-ci sont essentielles.

La gestion des risques des DM est un processus itératif continu qui doit périodiquement faire l'objet d'une mise à jour, de manière systématique ou dès qu'une nouvelle information pertinente est disponible. Le processus de gestion des risques s'effectue sur l'intégralité du cycle de vie d'un DM au même titre que sa documentation technique. Sa mise en place représente alors un effort significatif pour le fabricant légal.

La norme NF EN ISO 14971:2019 *Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*, ci-après nommée ISO 14971, établit un cadre commun de système de gestion des risques spécifique aux DM et les DM de diagnostic in vitro. Cette norme est complétée par le rapport technique ISO/TR 24971:2020, qui apporte des recommandations et des exemples pour répondre aux exigences de la norme.

Depuis mai 2022, l'ISO 14971 est une norme harmonisée au RDM. Ainsi, le système de gestion des risques de la norme est conforme à toutes les exigences du RDM relatifs à la gestion des risques. [7] L'annexe ZA de l'ISO 14971 liste les EGSP du RDM que couvre la norme. Il est tout à fait possible pour un fabricant légal de ne pas utiliser l'ISO 14971 car l'utilisation d'une norme est facultative, mais dans ce cas il devra apporter toutes les preuves détaillées de la conformité au RDM de son système interne de gestion des risques.

Il est à noter que le processus de gestion des risques est différent de la détermination de la classe de risque d'un DM, même si les deux sont intrinsèquement liés. La classe de risque est définie selon les règles de classification de l'annexe VIII du RDM et ces règles « sont fondées sur la vulnérabilité du corps humain et devraient tenir compte des risques potentiels associés à la conception technique et à la fabrication des dispositifs ». [2] Ainsi, les règles de classification ont été conçues de façon à prendre en compte tous les types de DM. Plusieurs critères sont pris en compte : la durée d'utilisation, la partie du corps en contact, la visée thérapeutique ou diagnostique... Une seule règle de classification fait explicitement appel à une évaluation des risques, la règle 6 tiret 6 : « Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à administrer

des médicaments par un mécanisme de libération et que ce mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils relèvent de la classe IIb. »

Le RDM a ajouté des règles de classification et a renforcé les exigences de sécurité pour celles déjà existantes, provoquant la reclassification de nombreux DM vers une classe de risque plus élevée par rapport à l'ancienne directive européenne. Par exemple, les DM logiciels étaient auparavant automatiquement considérés comme DM de classe I ; ils ont désormais la même classe de risque que le matériel informatique auquel ils sont attachés. Dans tous les cas, la classe de risque ne devrait pas influencer l'exhaustivité du dossier de gestion des risques, le processus et les exigences demandées sont les mêmes entre un DM de classe I et un DM de classe III. Mais il est clair que le dossier pour un DM de classe III sera tout de même plus approfondi car le danger que le produit représente est bien plus important.

1.3. Le processus de la gestion des risques selon l'ISO 14971 [5]

En accord avec la troisième EGSP du RDM, les fabricants légaux de DM doivent :

- A. Établir et documenter un plan de gestion des risques pour chaque dispositif ;
- B. Déterminer et analyser les dangers connus et prévisibles associés au dispositif ;
- C. Estimer et évaluer les risques associés à l'utilisation prévue et à une mauvaise utilisation raisonnablement prévisible et qui se présentent lors desdites utilisations ;
- D. Éliminer ou maîtriser les risques visés au point C ;
- E. Évaluer l'incidence des informations issues de la phase de production et du système de surveillance après commercialisation, sur les dangers et la fréquence à laquelle ils se présentent, sur les estimations des risques associés aux dangers, ainsi que sur le risque global, le rapport bénéfice/risque et le caractère acceptable du risque ;
- F. Modifier, au besoin, les mesures de maîtrise des risques sur la base de l'évaluation de l'incidence des informations visées par le point E.

Le processus de gestion des risques proposé par l'ISO 14971 vise à répondre à ces exigences et établit des étapes qui suivent les points. La figure 01 schématise les grandes étapes du processus de l'ISO 14971, qui sont détaillées ci-dessous. La gestion des risques doit s'adapter au plus près des spécificités du DM et, dans ce but, la norme ne propose qu'un cadre général qui laisse au fabricant légal une certaine liberté d'adaptation.

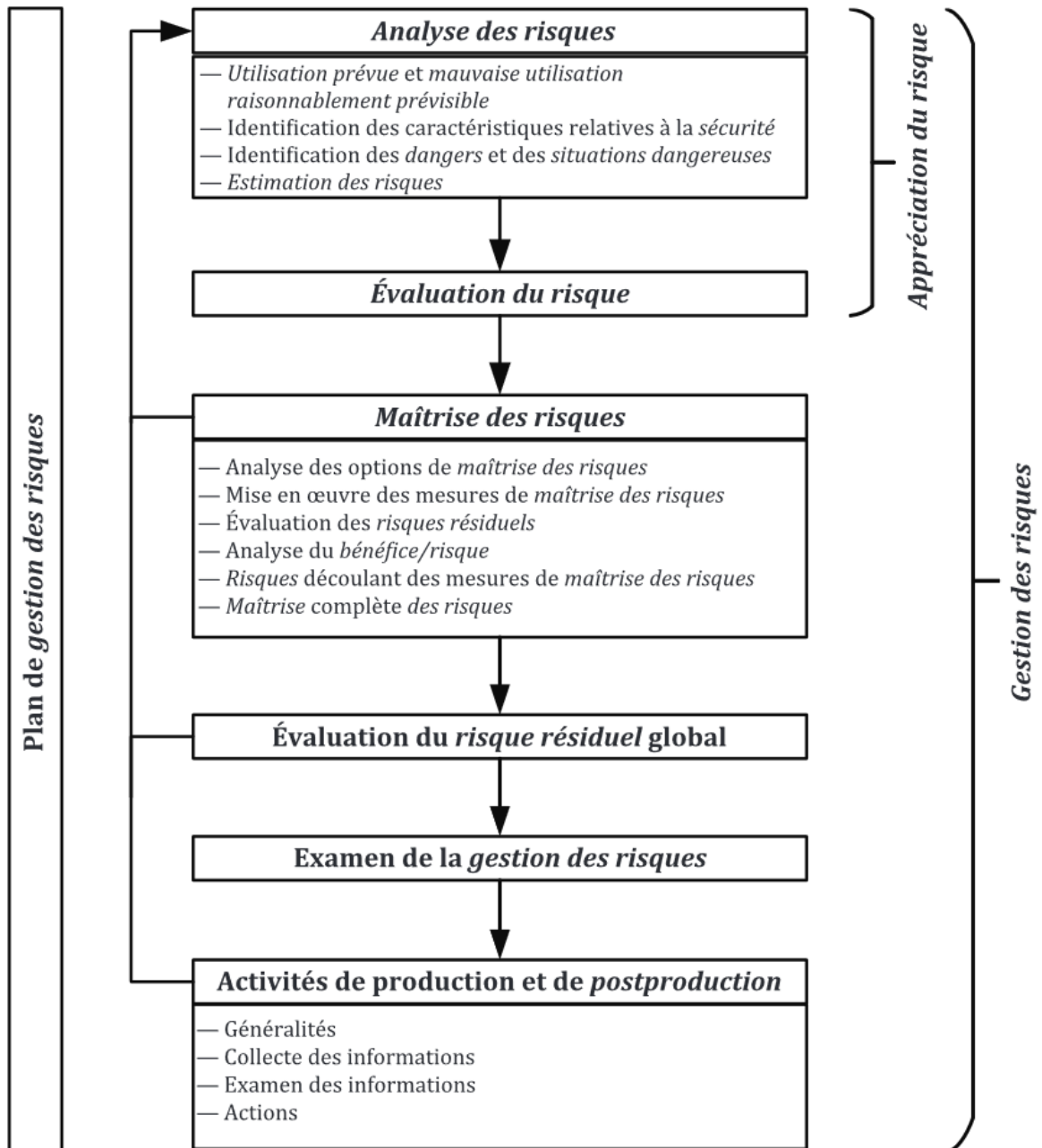


Figure 1. Schéma du processus de gestion des risques [5]

L'ISO 14971 insiste sur l'implication du "top management" dans la gestion des risques (notamment, les critères d'acceptabilité des risques doivent être définis au plus haut niveau de l'entreprise) et sur la compétence des personnes prenant part à la gestion des risques (justifiée par leur qualification ou leur expérience). Ces conditions visent à garantir que le processus de gestion des risques est le plus exhaustif et le plus efficace possible.

Afin de garantir la traçabilité du processus de gestion des risques pour un DM sur tout son cycle de vie, le fabricant légal doit établir et maintenir un dossier de gestion des risques, qui

regroupe l'ensemble des documents de gestion des risques et tous les enregistrements pertinents à ce DM.

1.3.1. Le plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques définit au préalable tous les éléments nécessaires pour la bonne réalisation de la gestion des risques d'un DM. Cela encourage l'objectivité du processus et réduit les chances d'oublier des éléments essentiels à l'analyse des risques.

Le plan comprend la définition de son domaine d'application (quel DM est concerné et pour quelles phases du cycle de vie), l'identification des personnes impliquées et les responsabilités de chacun, les exigences pour la vérification de la gestion des risques du DM, les critères d'acceptabilité des risques ainsi que la méthode d'évaluation du risque résiduel global et enfin les méthodes de suivi des informations de production et de post-production.

1.3.2. Les critères d'acceptabilité des risques

Comme défini précédemment, un risque est le produit de la sévérité d'un préjudice et de sa probabilité de survenue. L'utilisation d'un DM comporte toujours des risques résiduels pour le patient, malgré toutes les mesures prises pour les maîtriser. Ainsi, les critères d'acceptabilité des risques doivent être établis en amont de la réalisation de l'analyse des risques. Dans le cas contraire, les risques identifiés pourraient influencer la personne réalisant l'analyse des risques à établir des critères d'acceptabilité avec des conditions plus clémentes, ce qui représenterait un biais important de confirmation et un danger pour la santé des patients. Des risques potentiellement sérieux pourraient être considérés comme mineurs.

Les critères d'acceptabilité des risques sont le produit des critères de la sévérité d'un préjudice et ceux de la probabilité de survenue. Le fabricant légal est libre de fixer ses propres niveaux de critères : du fait de la vaste variété des DM disponibles et de leur complexité, le fabricant légal est considéré comme le plus à même d'établir des niveaux de critères adéquats pour son DM. Néanmoins, une justification de la pertinence et de l'applicabilité des critères doit être apportée et l'ensemble ne sera évalué qu'à posteriori par les organismes notifiés. Le potentiel biais de confirmation reste donc encore présent.

Les critères d'acceptabilité sont établis en fonction d'un certain nombre de facteurs : les bénéfices attendus et les risques anticipés du DM, les exigences réglementaires, les normes pertinentes pour le DM, l'état de l'art... Ils permettent d'identifier les risques les plus importants

d'un DM et de déterminer lesquels sont à traiter en priorité. Néanmoins, tous les risques identifiés d'un DM devront être maîtrisés, peu importe son niveau d'évaluation.

Afin de faciliter la comparaison entre les risques et la prise de décision, la sévérité et la probabilité de survenue d'un préjudice sont évaluées séparément. Pour la probabilité de survenue, les critères peuvent être soit qualitatifs, c'est-à-dire basés sur des termes communs associés à une estimation de la survenue (par exemple, « fréquent » peut être défini comme une chance de survenir sur dix utilisations, « improbable » comme une chance sur dix millions), soit quantitatifs si suffisamment de données chiffrées sont disponibles via les études cliniques, les informations de vente ou encore via la surveillance après commercialisation. Un niveau supplémentaire d'information a été ajouté par le RDM avec la SCAC qui combine la clinique et le post-marché. L'idéal pour les critères de probabilité de survenue est de combiner les critères qualitatifs et quantitatifs en assignant une plage de probabilité numérique à un terme qualitatif, comme par exemple dans le tableau 01, repris de l'ISO/TR 24971.

Termes communs	Exemples de plages de probabilité
Fréquent	$\geq 10^{-3}$
Probable	$< 10^{-3}$ et $\geq 10^{-4}$
Occasionnel	$< 10^{-4}$ et $\geq 10^{-5}$
Rare	$< 10^{-5}$ et $\geq 10^{-6}$
Improbable	$< 10^{-6}$

Tableau 1. Exemple de critères de probabilité de survenue [8]

Pour certains types de risques, la probabilité de survenue ne peut pas être estimée ou est difficile à évaluer en raison des incertitudes inhérentes à leur nature. Les dangers toxicologiques tels que les carcinogènes où un seuil d'exposition minimum n'est pas déterminé dans la littérature, ou bien les bugs informatiques aléatoires sont des exemples de tels risques. Dans ces cas, l'estimation du risque se concentre sur sa sévérité.

Les critères pour la sévérité d'un préjudice sont exclusivement qualitatifs. Ils décrivent le niveau de gravité du préjudice sur la santé humaine. Le fabricant légal peut définir autant de niveaux de sévérité que nécessaires pour l'évaluation de son DM, tant qu'ils sont bien définis et suffisamment spécifiques de façon que chaque risque identifié ait le niveau de sévérité adéquat. Des termes réglementaires ou provenant de la matériovigilance peuvent servir à décrire les niveaux de sévérité, comme celle de l'événement indésirable grave pour les niveaux les plus sévères. Le tableau 02 montre un exemple de 5 niveaux de critères de sévérité avec leur description associée.

Termes communs	Description possible
Catastrophique/Fatale	Entraîne le décès de la personne
Critique	Provoque un handicap permanent ou des séquelles irréversibles
Grave/Majeure	Provoque une blessure ou un trouble nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale
Mineure	Provoque une blessure ou un trouble temporaire qui ne nécessite pas d'intervention médicale ou chirurgicale
Négligeable	Entraîne un désagrément ou un inconfort temporaire

Tableau 2. Exemple de critères de sévérité [8]

À partir des critères de sévérité et de probabilité de survenue, le fabricant légal définit les critères d'acceptabilité du risque. Ils définissent les seuils en-dessous desquels un risque est considéré comme acceptable et résiduel à l'utilisation du DM ; au-dessus, le risque est inacceptable et des mesures de maîtrise des risques (MMR) devront être mises en place pour le réduire. La matrice des risques est l'une des représentations les plus courantes pour visualiser la distribution des risques identifiés d'un DM. La figure 02 en est un exemple : si, après évaluation, les risques se trouvent dans la zone jaune, ils sont considérés comme acceptables ; ceux dans la zone rouge sont inacceptables.

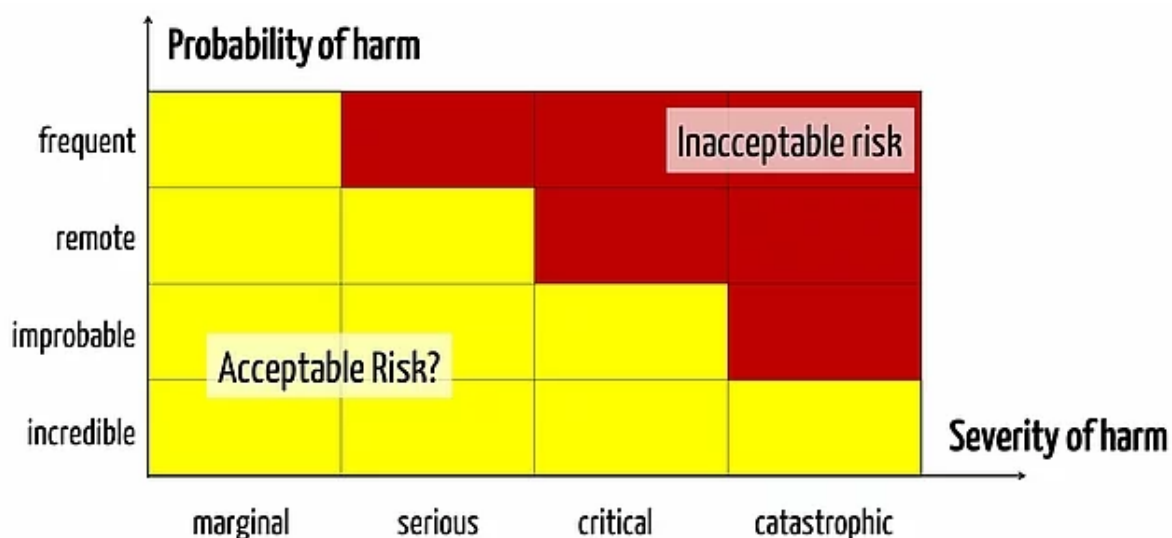


Figure 2. Exemple de matrice des risques [9]

1.3.3. L'analyse des risques

Les étapes précédentes ont servi à préparer le cadre pour la réalisation de la gestion des risques, l'analyse des risques est la première phase qui se concentre en détail sur l'utilisation du DM. Son but est d'identifier et de répertorier tous les dangers et toutes les situations

dangereuses liés à un DM dans toutes les circonstances d'utilisation possibles. Un danger est défini comme une source potentielle de préjudice.

1.3.3.1. Utilisation prévue et mauvaises utilisations raisonnablement prévisibles

L'analyse des risques dépend principalement de l'utilisation prévue que le fabricant définit pour son DM. L'utilisation prévue renseigne sur l'indication médicale, son principe d'opération, la population de patients, le type de contact avec le corps, le profil d'utilisateur (patient, profane ou professionnel de santé) et l'environnement d'utilisation (maison, établissements de santé...). À partir de l'utilisation prévue, les dangers et les situations dangereuses survenant dans des conditions normales d'utilisation peuvent être déterminés, mais aussi ceux provenant des mauvaises utilisations raisonnablement prévisibles. Celles-ci sont définies comme une utilisation du DM de manière non prévue par le fabricant et incluent à la fois les erreurs d'utilisation involontaires mais aussi les mésusages délibérés du produit.

Un exemple classique de mauvaise utilisation raisonnablement prévisible est la réutilisation d'un DM stérile à usage unique. Il est prévisible que l'utilisateur ignore sciemment les pictogrammes et les avertissements concernant l'usage unique et réutilise le DM. L'analyse des risques cherchera à déterminer le risque découlant de cette réutilisation et à l'évaluer par rapport aux critères d'acceptation des risques. En fonction de cette évaluation, le fabricant détermine si des mesures supplémentaires doivent être mises en place pour son DM, comme nous le verrons plus tard.

1.3.3.2. Identification des caractéristiques relatives à la sécurité

La composition d'un DM, ses fonctionnalités et sa conception peuvent aussi être sources de dangers. Le fabricant légal doit donc identifier les caractéristiques du DM qui peuvent affecter son utilisation sûre. Pour l'aider à cette identification, l'annexe A de l'ISO/TR 24971 propose une liste de questions qui dressent les points importants du DM : quels sont les matériaux du DM, avec quels autres produits est-il utilisé, est-ce que des substances ou de l'énergie sont délivrés du DM vers le patient... Cette liste de questions sera complétée par le fabricant en fonction des spécificités du DM.

1.3.3.3. Identification des dangers et des situations dangereuses

À partir de ces informations préliminaires, le fabricant peut déterminer les dangers et les situations dangereuses de son produit. L'analyse des risques repose sur le fait qu'un préjudice ne survient pas de nulle part, il y a toujours une séquence d'événements qui expose l'utilisateur à une situation dangereuse et donc au préjudice, comme l'illustre la figure 03.

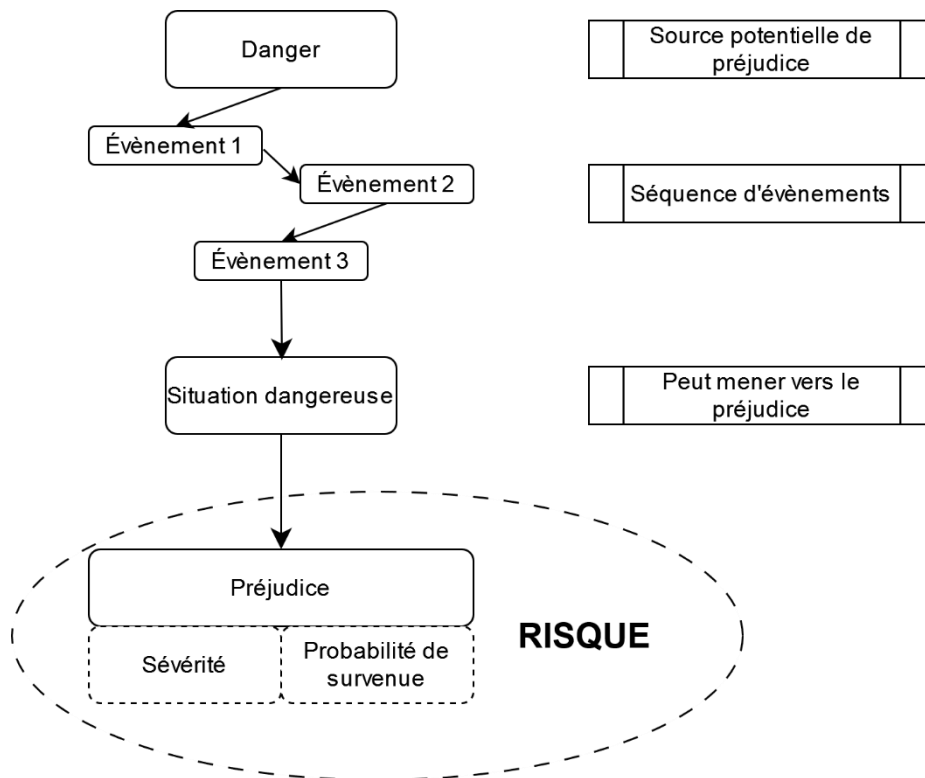


Figure 3. Du danger au risque d'un DM, adapté de la figure C1 de l'ISO 14971 [5]

Les situations dangereuses sont les circonstances dans lesquelles un préjudice peut survenir. Elles proviennent d'une défaillance du DM soit due au hasard ou soit due à une défaillance systématique du produit, qui se déroulera inévitablement si les conditions adéquates sont remplies. Pour illustrer la différence, nous pouvons reprendre l'exemple d'un DM logiciel : un bug informatique effaçant les données enregistrées entre dans la catégorie du hasard. À l'inverse, une défaillance systématique serait un logiciel dont le stockage n'a pas été suffisamment considéré lors de la conception et, lorsqu'il est plein, les nouvelles données écrasent celles existantes et les effacent définitivement sans prévenir l'utilisateur.

Une situation dangereuse peut également se dérouler dans les conditions normales d'utilisation, sans défaillance visible du DM, car le danger rattaché est lié à son mode de fonctionnement. Par exemple les bistouris électriques, dont le principe de fonctionnement est de sectionner la peau du patient tout en la cautérisant immédiatement par l'application d'une très haute température, exposent le patient et l'utilisateur à des potentielles brûlures.

Des techniques d'identification des dangers peuvent aider à décomposer les séquences d'événements et à déterminer les situations dangereuses. Ces techniques sont complémentaires et visent à aborder les situations selon différents angles afin d'obtenir l'analyse de risque complète. Les plus communes sont :

- L'analyse préliminaire des risques (APR) identifie les dangers, les situations dangereuses et les préjudices d'un produit à partir de données existantes : les produits déjà sur le marché, les informations sur les matériaux ou les pratiques déjà en place... Cette technique est utile lors du développement d'un nouveau DM car elle oriente les choix de design lorsque peu d'informations du produit sont disponibles.
- L'analyse des modes, des effets et de la criticité des défaillances (AMDEC) étudie une à une toutes les conséquences d'une défaillance du design du DM, mais peut s'appliquer aussi à sa fabrication ou à son utilisation. Cette étude est répétée pour toutes les défaillances connues et prévisibles du produit. Les limites de l'AMDEC sont la redondance des analyses et elle prend difficilement en compte les défaillances multifactorielles.
- L'analyse de l'arbre de défaillances (AAD) et l'analyse de l'arbre d'évènements (AAE) sont deux techniques parallèles basées sur l'arborescence des situations. L'AAD commence par un préjudice et remonte vers les différentes causes de ce préjudice. L'AAE part d'une défaillance initiale et descend vers les conséquences de cette défaillance qui en découlent.

1.3.3.4. Estimation des risques

L'estimation des risques consiste à attribuer à un risque donné le niveau adéquat de sévérité et de probabilité de survenue, tels qu'énoncés dans le plan de gestion des risques. Plusieurs sources d'information peuvent aider à l'estimation des risques : les données cliniques, les normes, les données post-commercialisation, la littérature...

La probabilité de survenue d'un préjudice est fortement influencée par la séquence d'événement, un même préjudice peut être estimé différemment selon les circonstances. Par contre, la sévérité reflète l'atteinte du préjudice sur la santé humaine et reste donc toujours au même niveau quelle que soit la circonstance. Ainsi, il est utile de décomposer la probabilité de survenue en deux : la probabilité de survenue de la situation dangereuse (le patient est exposé au préjudice) puis la probabilité que le danger se réalise réellement suite à l'exposition.

Même si les données quantitatives sont plus représentatives de la réalité que des données qualitatives, il est toujours préférable de se baser sur des données concrètes pour estimer les risques plutôt que d'utiliser des données incomplètes et donc incertaines. C'est particulièrement le cas pour les nouveaux DM : pendant les premières années de commercialisation, la gestion des risques se basera principalement sur des données qualitatives. L'estimation des risques peut évoluer par la suite en fonction des nouvelles données disponibles.

1.3.4. L'évaluation des risques

Une analyse préliminaire de la balance bénéfico-risque globale du produit peut être effectuée à ce niveau. Par exemple, un DM dont un seul risque est évalué comme inacceptable mais que ce risque est disproportionné par rapport à l'utilisation prévue (un DM de classe I qui pourrait entraîner la mort du patient par exemple) n'est pas prêt à être mis sur le marché. Une réévaluation plus profonde de son design et de sa conception sont nécessaires.

1.3.5. Les mesures de maîtrise des risques

Idéalement, les MMR préviennent totalement la survenue de la situation dangereuse ou arrêtent la situation dangereuse avant la survenue du préjudice. Si cela n'est pas possible, les MMR doivent permettre de réduire la survenue de la situation dangereuse.

La deuxième EGSP du RDM impose de « réduire les risques autant que possible sans altérer la balance bénéfico-risque du produit ». [2] Par exemple, pour un DM délivrant une dose irradiante, une approche de réduction du risque serait d'adapter l'irradiation aussi bas que possible, afin de réduire au minimum l'exposition au patient tout en conservant le bénéfice attendu du DM.

Pour garantir la bonne mise en place des MMR sur un DM, deux activités de vérification distinctes doivent être réalisées. Ces vérifications concernent tous les MMR, même ceux concernant l'emballage et la notice d'utilisation :

- La vérification de l'implémentation effective du MMR, qui peut être la documentation concernant le design du DM ;
- La vérification de l'efficacité du MMR sur le risque en question. Les essais du produit auprès des utilisateurs, la formation des utilisateurs ou bien l'investigation clinique peuvent servir de preuves d'efficacité.

Le choix des MMR s'effectue selon un ordre de priorité, qui est fonction de leur efficacité attendue sur la réduction du risque. Les MMR peuvent être combinés pour accroître leur efficacité. Néanmoins, cet ordre de priorité est inversement proportionnel à la difficulté de leur mise en place sur le produit : plus un MMR est supposé efficace, plus il requiert des modifications sur le design ou la conception du DM.

- **Modifier le design du DM et le procédé de production pour une sécurité intrinsèque**

Ce type de MMR est à considérer en priorité car il agit directement sur l'origine du risque et sera efficace tout du long de l'utilisation du DM. Un design plus sûr ne pourra pas être ignoré par l'utilisateur. La mise en place d'une chaîne de production intrinsèquement sûre, par exemple en séparant les lignes de production ou en réduisant l'usage de composés chimiques, est également à considérer en priorité car un risque peut également surgir lors de la fabrication, comme par exemple une contamination chimique du produit ou une erreur de mélange sur les lignes de production.

Les seringues à usage unique avec aiguille rétractable, comme illustré sur la figure 04, est un exemple de design de DM intrinsèquement sûr. Après utilisation, l'aiguille se rétracte mécaniquement dans le corps de la seringue de façon irréversible. Ce mécanisme répond à plusieurs risques à la fois en prévenant totalement la réutilisation de la seringue mais aussi en protégeant du risque de blessure par un objet pointu.

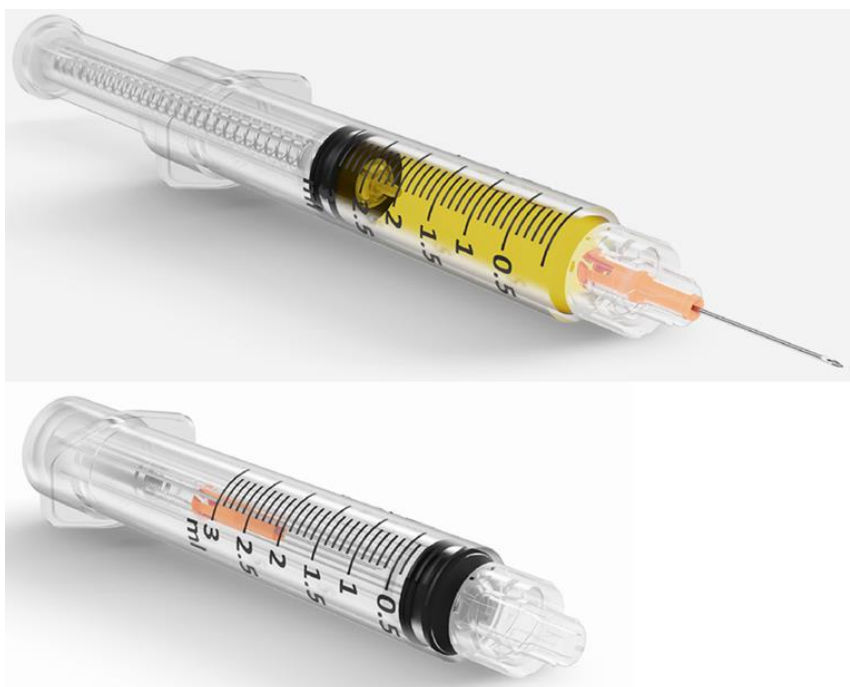


Figure 4. Une seringue à usage unique avec aiguille rétractable, avant et après utilisation [10]

Néanmoins, une modification du design du DM requiert un effort important de révision et de validation du produit. Cela peut également nécessiter un réapprentissage de l'utilisation du DM par l'utilisateur si la modification est importante.

- **Ajouter des mesures de protection sur le produit**

Les mesures de protection correspondent aux alarmes et aux barrières ajoutés directement sur le DM qui visent à réduire la probabilité d'exposer l'utilisateur à un préjudice. Le préjudice reste néanmoins toujours présent lors de l'utilisation du DM. Une mesure de protection ne peut donc jamais totalement annuler un préjudice et sera ainsi moins fiable qu'une modification du

design du DM : elle peut échouer, être ignorée ou voire outrepassée. Une mesure de protection nécessite également une explication pour les utilisateurs profanes.

Les couvercles de protection des fils électriques et des prises sont un exemple de mesure de protection : le risque de contact avec le fil et donc d'électrocution est réduit mais reste toujours présent. Autre exemple, les alarmes des appareils électromédicaux en milieu hospitalier (moniteurs de surveillance cardio-respiratoire, ventilateurs...). Ceux-ci ont fait l'objet en 2019 d'un rapport de l'ANSM suite à un nombre important de signalements de dysfonctionnements d'alarme [11]. La norme IEC 60601-1-8:2006 cherche à harmoniser les alarmes sonores, les couleurs et la fréquence de clignotement des alarmes visuelles qui se déclenchent en cas de problème et diffèrent en fonction de la sévérité du danger ou de la famille de DM concernée. Par exemple, un dysfonctionnement « faible » allumera un voyant bleu cyan en continu. Pour un dysfonctionnement de priorité élevée, un voyant rouge clignotant sera allumé. [12]

- **Informé en amont l'utilisateur sur l'utilisation sûre du produit**

L'information fournie à l'utilisateur comprend l'ensemble des textes et images présents sur les emballages du DM, sur la notice d'utilisation mais aussi sur le DM lui-même. Seuls, ce sont des MMR relativement peu efficaces car ce sont les plus susceptibles d'être ignorés par les utilisateurs. Ils peuvent compléter les autres types de MMR. Néanmoins certaines informations ne peuvent être présentes qu'à l'écrit, comme les contre-indications du DM ou bien la date limite d'utilisation.

La norme ISO 15223 « Dispositifs médicaux - Symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant » liste les pictogrammes qui sont considérés universellement connus et donc n'ont pas forcément besoin d'être explicités à l'écrit [13]. C'est une norme harmonisée avec le RDM. Un fabricant légal peut également ajouter ses propres pictogrammes, qui nécessiteront dans ce cas une explication écrite dans la notice d'utilisation.

Un exemple de pictogrammes relatifs à la gestion des risques est celui mentionnant la présence de caoutchouc naturel (latex) dans le DM, illustrés dans la figure 05. Ces pictogrammes sont particulièrement importants pour les personnes allergiques au latex car il provoque des urticaires et démangeaisons importants en cas de contact. Le pictogramme mentionnant la présence de latex est obligatoire lorsque le DM en contient [13], mais celui de l'absence de latex est facultatif. Dans ce cas, le fabricant peut également choisir de ne rien faire apparaître sur l'emballage ou bien de mentionner l'absence de latex d'une autre manière (par exemple, « latex free », « sans latex »).

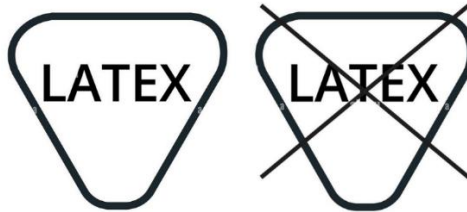


Figure 5. Pictogrammes indiquant la présence ou non de caoutchouc naturel

1.3.6. L'évaluation du risque résiduel global et l'analyse de la balance bénéfico-risque

Après l'implémentation des MMR, les risques sont réévalués de la même manière que lors de la première évaluation des risques. Dans le cas où des risques inacceptables sont toujours présents, des MMR supplémentaires peuvent être initiées ou bien une analyse globale de la balance bénéfico-risque peut être réalisée, en particulier dans les cas où le bénéfice attendu est significativement plus important que les risques identifiés.

Cette analyse de la balance bénéfico-risque prend en compte la clinique de la pathologie du patient mais revêt aussi un aspect sociétal et éthique pour le patient. Quels critères sont raisonnables pour déterminer la bascule entre le bénéfice et le risque ? Est-il raisonnable d'exposer un patient à un risque important si le bénéfice clinique n'est pas encore plus important ? Est-ce que les alternatives disponibles sur le marché présentent des bénéfices similaires ?

Pour reprendre l'exemple des DM délivrant une dose irradiante, leur utilisation est quasiment toujours justifiée au regard de leur bénéfice attendu dans le traitement des cancers par exemple, malgré les effets indésirables importants de l'irradiation. Il reste néanmoins nécessaire pour le fabricant de se tenir informé des nouvelles technologies et de réévaluer constamment la balance bénéfico-risque.

Le tableau 03 représente un modèle type de tableau de gestion des risques et permet de visualiser toutes les étapes de l'analyse de risques décrites ci-dessus. Des colonnes supplémentaires pourront être ajoutées par le fabricant en fonction de son produit.

Analyse des risques						Éval. des risques	Contrôle des risques					
Danger	Séquence d'évènements	Situation dangereuse	Préjudice	Survenue	Sévérité		Acceptab ilité ?	Mesures de maîtrise des risques	Vérification de l'implémentation	Vérification de l'efficacité	Survenue	Sévérité

Tableau 3. Modèle type de tableau de gestion des risques

1.4. Les éléments de la documentation technique en lien avec la gestion des risques

1.4.1. L'évaluation préclinique du DM

La sécurité biologique des DM est définie « comme l'absence d'effet nocif ou délétère résultant du contact, direct ou indirect, du dispositif lui-même, de ses constituants, ou de composés qu'il est susceptible de libérer, dans les milieux (organes, tissus ou cellules), avec lesquels il entre en contact pendant une durée qui dépend de sa destination. » [14] L'évaluation préclinique vise à établir la sécurité biologique d'un DM. Elle comprend l'évaluation des matériaux le constituant, des relargables, des produits de dégradation ainsi que des matériaux d'emballage en contact avec le DM. Cette évaluation est réalisée quel que soit la classe du DM, sur le produit fini pour refléter l'utilisation réelle du produit.

Une évaluation préclinique des DM est obligatoire avant la réalisation d'une évaluation clinique du produit (article 71.3 du RDM). [2] Un matériau « incompatible » biologiquement peut entraîner une large gamme d'effets indésirables, allant d'une rougeur cutanée au choc anaphylactique suite à un contact avec la circulation sanguine, en passant par le rejet d'un DM implanté.

La norme EN ISO 10993-1:2018 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques » est la norme de référence et propose un cadre méthodologique pour l'évaluation du risque biologique d'un DM. La norme demande également de considérer les transformations éventuelles lors de la fabrication (traitement de surface, stérilisation...). [14] L'annexe A de l'ISO 10993-1 liste les tests de biocompatibilité à réaliser en fonction de la nature du contact corporel et de la durée de contact. [15] Plus le DM est invasif et en contact avec la circulation sanguine, plus les exigences de biocompatibilité demandées sont importantes. Trois études au minimum sont réalisées dès qu'un DM a un contact cutané : la cytotoxicité, la sensibilisation et l'irritation. Elles peuvent être réalisées par l'étude de la littérature scientifique.

La gestion des risques et l'évaluation préclinique sont liés pour démontrer la sécurité du produit lors de son utilisation. Le premier oriente les choix des tests à réaliser dans l'évaluation préclinique, en détaillant le contexte d'utilisation du DM et les possibles risques qui en découlent. Le second apporte les preuves de la conformité des matériaux et le résultat des tests de biocompatibilité.

1.4.2. L'évaluation clinique, les investigations cliniques et l'état de l'art

L'évaluation clinique est une exigence du RDM visant à réunir, évaluer et analyser les données cliniques appartenant à un DM afin de déterminer s'il y a une évidence clinique suffisante pour confirmer la conformité aux EGSP. [16] Cette évaluation s'applique également à toutes les classes de DM et permet de rendre compte, d'une part, de l'efficacité clinique, de la performance du DM et d'évaluer les effets secondaires indésirables sur les patients par la réalisation d'investigations cliniques. D'autre part, l'évaluation de la littérature scientifique permet de rendre compte de l'état de l'art généralement admis du DM étudié. Le chapitre VI du RDM est consacré à l'évaluation clinique et les investigations cliniques.

Les résultats des investigations cliniques seront publiés dans un module dédié de la base données européenne EUDAMED. De plus, pour les DM implantables et ceux de classe III, le fabricant légal devra également publier sur ce module le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques du produit et le mettre à jour annuellement.

L'évaluation clinique et la gestion des risques sont intrinsèquement liées pour évaluer le caractère acceptable de la balance bénéfice / risque d'un DM, de sa pertinence dans la prise en charge médicale du patient et pour assurer la sécurité de son utilisation.

Le RDM insiste sur l'aspect actif du processus de l'évaluation clinique tout au long du cycle de vie d'un DM. Le suivi clinique après commercialisation (SCAC) est une nouvelle exigence du RDM pour le fabricant légal et « s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique », détaillé dans l'annexe 14 du RDM. [2] Le SCAC fait ainsi le lien entre la clinique et la surveillance après commercialisation.

1.4.3. La surveillance après commercialisation et la matériovigilance

La surveillance après commercialisation est une exigence du RDM permettant "de collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi." Si une action corrective ou préventive de sécurité (FSCA pour *Field Safety Corrective Action*) est nécessaire pour un DM déjà sur le marché, son fabricant communique un avis de sécurité (FSN pour *Field Safety Notice*) contenant le FSCA aux utilisateurs concernés avec l'accord de l'autorité nationale.

Les autorités réglementaires nationales jouent un rôle crucial dans la supervision de cette surveillance, en assurant une évaluation rigoureuse des données soumises par les fabricants et en prenant, si nécessaire, des mesures supplémentaires pour protéger la santé publique en

cas de risques identifiés. Les articles R5212-1 à R5212-3 du Code de la Santé Publique encadrent la réglementation de la matériovigilance en France. [17]

Le chapitre VII du RDM est consacré à la surveillance après commercialisation, la vigilance et la surveillance du marché. Le fabricant légal doit régulièrement évaluer les données de surveillance après commercialisation relatives à son DM (réclamations qualité des clients, incidents concernant des produits similaires sur le marché, nouvelles publications scientifiques) dans un rapport dont le contenu est adapté à la classe de risque :

- Le rapport sur la surveillance après commercialisation (PMSR pour *Post Market Surveillance Report*) pour les DM de classe I ;
- Le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR pour *Periodic Safety Update Report*) pour les DM de classe IIa, IIb et III.

Comparé au PMSR, le PSUR ajoute les conclusions du SCAC et une évaluation du volume des ventes, de la taille de la population utilisant le dispositif et, si possible, de la fréquence d'utilisation du dispositif. Nouvelle exigence du RDM, un rapport de tendance des réclamations est à inclure dans les PMSR et PSUR et évalue toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents.

À ce jour (juillet 2024), les 2 modules « Vigilance » et « Surveillance du marché » de la base de données européenne EUDAMED ne sont pas encore disponibles. Les autorités sanitaires nationales continuent d'être le lieu de publication des alertes et des FSCA au niveau national, sur le site de l'ANSM pour la France.

La surveillance après commercialisation joue un rôle important dans la gestion des risques car elle permet d'identifier des situations dangereuses, des mésusages et tout autre type d'informations pertinentes à la sécurité du DM qui n'ont pas été anticipés avant la mise sur le marché. Le risque résiduel global est réévalué en conséquence. Le chapitre 10 de l'EN ISO 14971:2019 est consacré aux activités de gestion des risques en lien avec les activités de post-production.

1.4.4. L'évaluation de l'aptitude à l'utilisation

L'interface utilisateur d'un produit correspond à l'ensemble des points d'interactions entre le produit et son utilisateur permettant le bon usage du DM, son rendement dans son environnement prévu (autrement dit, quelle influence a le milieu d'utilisation sur la performance du produit) et la satisfaction de l'utilisateur. Cela comprend l'affichage, les alertes, l'emballage ou bien la notice d'utilisation. L'aptitude à l'utilisation, aussi nommée utilisabilité du produit, est

une caractéristique de l'interface utilisateur qui vise à faciliter l'utilisation conforme du produit. [18]

Le but de l'évaluation de l'aptitude à l'utilisation est d'identifier les mauvaises utilisations raisonnablement prévisibles et les potentielles erreurs d'utilisation du DM et d'évaluer les risques associés. En effet, les erreurs d'utilisation proviennent généralement d'une interface utilisateur non adaptée plutôt que d'une faute directe de l'utilisateur. Elles surviennent lors d'une utilisation normale du DM, c'est-à-dire que l'utilisateur agit dans les indications et les conditions conformes aux intentions du fabricant mais une mauvaise interprétation de l'interface amène l'utilisateur à réaliser une action (ou une inaction) pouvant potentiellement provoquer un préjudice.

Un exemple d'erreur lié à l'aptitude d'utilisation est le volume des alarmes des appareils électroniques. Si le fabricant n'a pas suffisamment pris en compte lors de la conception de la machine le bruit environnant d'une salle d'opération qui peut être bruyant, le volume par défaut d'une alarme peut être inadapté. Le risque que l'alarme ne soit pas entendue ou à l'inverse qu'elle dépasse le seuil de protection des décibels, expose ainsi le patient ou l'utilisateur à des situations dangereuses.

Le mésusage, c'est-à-dire une utilisation détournée et délibérée du DM dans une indication ou un environnement non voulu par le fabricant, n'entre pas dans la définition de l'erreur d'utilisation. Néanmoins, dans la mesure du possible, celui-ci doit être anticipé et doit être considéré dans l'évaluation de l'aptitude à l'utilisation. Par exemple, si un fabricant limite la population d'utilisation d'un DM à l'adulte, celui-ci devra anticiper l'utilisation pédiatrique de son produit, en particulier s'il n'y a pas d'alternatives disponibles et déterminer les limites d'utilisation.

La norme IEC EN 62366-1:2015 *Dispositifs médicaux - Partie 1: Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux* propose un processus d'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation pour les DM qui se concentre sur la sécurité de l'utilisation du produit. Cette norme est accompagnée du rapport technique IEC 62366-2 qui détaille la mise en place de ce processus. [18] Par leur méthodologie similaire, le processus d'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation s'intègre facilement dans le processus de gestion des risques d'un DM. Des méthodes d'évaluation spécifiques à l'aptitude à l'utilisation permettent de juger l'efficacité de l'interface utilisateur face à différents scénarios :

- Les évaluations formatives évaluent l'interface utilisateur tout au long de la conception et du développement d'un nouveau DM, de façon itérative. Les retours d'évaluation vont ajuster l'interface utilisateur. Les sujets pour les évaluations formatives peuvent

être des employés de l'entreprise, le but étant de tester et de corriger précocement les premiers problèmes de l'interface utilisateur.

- L'évaluation sommative est réalisée à la fin du développement du produit et vise à valider l'efficacité des MMR sur l'interface utilisateur, à démontrer que le DM ne pose pas de problèmes majeurs d'utilisation et à identifier les erreurs d'utilisation résiduelles, considérées comme acceptables. Pour ce type d'évaluation, comme le DM est dans son design final, il est important que les conditions d'évaluation soient les plus proches de l'utilisation réelle (environnement et utilisateurs prévus du DM).

Partie 2 : La gestion des risques des DM appliquée à la stérilisation par l'OE, cas d'un produit commercialisé en France

2.1. La stérilisation industrielle des DM et l'oxyde d'éthylène

2.1.1. Pourquoi stériliser des dispositifs médicaux ?

Comme décrit dans la partie précédente, l'objectif de la documentation technique d'un DM est de pouvoir attester du niveau élevé de qualité et de sécurité du dispositif ainsi que le maintien de ce niveau tout au long du cycle de vie. En milieu hospitalier l'une des préoccupations associées à l'utilisation d'un DM est le risque d'infections associées aux soins, notamment lors d'une opération chirurgicale. Dans un environnement où le patient est particulièrement vulnérable, toute infection peut mener à un événement indésirable grave. Dans le scénario le plus pessimiste, un sepsis généralisé voire le décès du patient peut survenir suite à une infection issue d'un DM. L'utilisation de DM stériles et à usage unique s'est donc de plus en plus répandue.

L'état stérile correspond à l'état sans micro-organismes viables présents sur un produit. Selon la norme EN 556-1:2001/AC:2006 *Stérilisation des dispositifs médicaux - Exigences pour les dispositifs médicaux étiquetés "STÉRILE"*, un DM est stérile lorsque son niveau d'assurance de stérilité (NAS) est inférieur ou égal à 10^{-6} , c'est-à-dire que la probabilité qu'un micro-organisme viable soit présent après stérilisation est, au maximum, d'une chance sur 1 million. Le NAS doit être démontré dans la documentation technique du DM. [19] La norme EN 556-1:2001/AC:2006 est en cours de révision et n'est actuellement pas harmonisée avec le règlement 2017/745. Néanmoins, il est peu probable que cette valeur du NAS soit modifiée car elle est largement admise comme statistiquement valable pour démontrer l'état stérile du DM. Elle est également atteignable par les fabricants ainsi que par les unités de stérilisation hospitalière.

Selon le Code de la santé publique, « la stérilisation est l'ensemble des opérations permettant d'obtenir l'état de stérilité d'un dispositif médical ainsi que le maintien de cet état ». [20] En milieu industriel, le processus de stérilisation d'un DM s'effectue le plus souvent en phase terminale, c'est-à-dire après sa fabrication et son emballage avec les différents niveaux de packaging. Le processus de stérilisation doit aussi permettre le maintien du NAS durant toute la durée de vie du DM après sa libération – le transport, le stockage jusqu'à son utilisation par l'utilisateur.

2.1.2. Les principales méthodes de stérilisation en milieu industriel

La vaste majorité des DM stériles actuellement disponibles sur le marché sont stérilisés par trois principales méthodes de stérilisation :

- La stérilisation physique par la chaleur humide met en contact direct les produits à stériliser avec de la vapeur d'eau dans des conditions de température, de pression et de temps déterminées. C'est la principale technique de stérilisation utilisée en milieu hospitalier. En France, les conditions réglementaires sont 134°C pendant 18 minutes. Les micro-organismes présents sont alors éliminés par l'hydrolyse et la coagulation irréversible de leurs enzymes et de leurs protéines structurelles. La stérilisation par chaleur sèche est également utilisée industriellement mais elle est moins efficace ; la vapeur est un bon conducteur de chaleur et permet une meilleure pénétration dans le produit, réduisant ainsi les besoins énergétiques du processus. [21]
- La stérilisation par rayonnements ionisants utilise soit l'irradiation par rayons gamma produites par une source radioactive tel que le cobalt-60, soit l'irradiation par faisceaux d'électrons produits par accélérateur de particules. Dans les deux cas, les micro-organismes frappés par le rayonnement ionisant meurent suite à la formation de radicaux libres qui cassent leur ADN et perturbent leur réparation, induisant des dommages génétiques irréversibles. Ces deux types de stérilisation se distinguent par leur profondeur de pénétration, leur débit de dose et le temps d'exposition : les rayons gamma ont un fort pouvoir de pénétration pour une faible dose, requérant alors une exposition plus longue pour une stérilisation efficace. À l'opposé, les faisceaux d'électrons délivrent une forte dose mais ont un faible pouvoir de pénétration, permettant des temps d'exposition plus courts. [22]
- La stérilisation chimique par agent alkylant agit en exposant directement les micro-organismes présents sur la surface du DM à un gaz qui peut substituer un hydrogène libre d'une macromolécule biologique avec un groupement alkyl. Les agents alkylants possèdent une forte capacité de pénétration dans les cellules et peuvent ainsi former des adduits avec l'ADN. Par conséquent, ils provoquent des effets mutagènes, causant des dommages irréversibles jusqu'à la mort du micro-organisme.

En outre, près d'une dizaine de méthodes alternatives sont décrites dans la littérature. L'agence fédérale américaine Food and Drug Administration (FDA) recense des agents de stérilisation qui ont déjà été utilisés par des industriels et validés par les autorités au cas par cas mais dont la FDA ne reconnaît pas encore de normes de consensus. Dans cette catégorie, nous pouvons citer l'ozone (O₃) ou l'acide peracétique. D'autres méthodes encore au stade

théorique sont aussi recensées mais peu de données fiables sont disponibles concernant leur utilisation à l'échelle industrielle. Leur sûreté et leur efficacité ne sont donc pas vérifiables. Nous retrouvons dans cette catégorie la lumière pulsée, l'ultraviolet ou la radiation par micro-ondes par exemple. [23]

Pour un DM donné, le choix de la méthode de stérilisation adéquate est en fonction de plusieurs critères :

- La compatibilité de la méthode de stérilisation avec les caractéristiques physico-chimiques et fonctionnelles du DM, de ses matières premières et de sa conception ;
- La compatibilité de la méthode de stérilisation avec les caractéristiques physico-chimiques et fonctionnelles des matériaux d'emballage, permettant de conserver l'état stérile ;
- L'efficacité intrinsèque de la méthode de stérilisation ;
- La capacité de stérilisation et le temps du processus ;
- Le coût économique de l'application de la méthode ;
- Les conditions de fabrication du DM.

Au niveau industriel, l'oxyde d'éthylène (OE) est l'agent de stérilisation le plus utilisé pour les DM. Selon les estimations de la FDA, près de 50% de l'intégralité des dispositifs médicaux commercialisés aux États-Unis sont stérilisés par l'OE. [3] En ne prenant en compte que les DM stériles à usage unique, l'ANSM a estimé en 2015 que près de 85% sont stérilisés à l'OE. [24]

2.1.3. L'oxyde d'éthylène, propriétés physico-chimiques et utilisations

L'oxyde d'éthylène, aussi appelé oxirane ou 1-2-époxyéthane, est un composé organique de formule chimique $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$. Son numéro d'identification chimique CAS est le 75-21-8 et son numéro EC est 200-849-9. À température ambiante de 25°C et à pression atmosphérique normale, il se présente sous la forme d'un gaz incolore, hautement inflammable et d'odeur d'éther détectable à partir de 300 ppm. L'OE est soluble dans l'eau, l'éthanol, les éthers et la plupart des solvants organiques. [25]

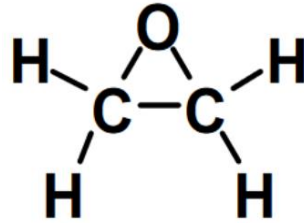


Figure 6. Formule chimique de l'oxyde d'éthylène [26]

De par sa simplicité chimique et sa haute réactivité, l'OE a une place très importante dans l'industrie chimique. Son utilisation majoritaire est en tant que matière première pour la fabrication de polymères et d'autres produits chimiques, comme l'éthylène glycol. L'utilisation de l'OE en tant qu'agent stérilisant ne constitue qu'environ 0,5% de son utilisation totale car de très faibles concentrations sont nécessaires, sans avoir besoin de réactions supplémentaires pour être actif. Néanmoins, cette utilisation est primordiale dans l'industrie médicale mais aussi dans la cosmétique, le textile et l'alimentaire.

L'OE est un agent alkylant direct de l'ADN, l'ARN et des protéines. Hautement réactif, il possède une très bonne activité biocide, virucide et fongicide. L'OE inactive tous les micro-organismes, mais les spores bactériennes présentent une résistance plus élevée à l'effet alkylant, notamment *Bacillus atropheus*. Ainsi, cette bactérie est l'indicateur biologique de prédilection, c'est-à-dire qu'il est utilisé en tant que témoin d'efficacité et de pénétration de la charge d'OE lors du cycle de stérilisation. [27] En revanche, pour les prions et les agents transmissibles non conventionnels, l'efficacité de l'OE n'est pas suffisante : la réduction de la charge en prion est faible (réduction inférieure à 3 log) pour un temps relativement long (1 heure). [28] La figure 07 schématise la réaction par l'OE d'alkylation irréversible d'un hydrogène libre de la guanine par un radical hydroxyéthyle.

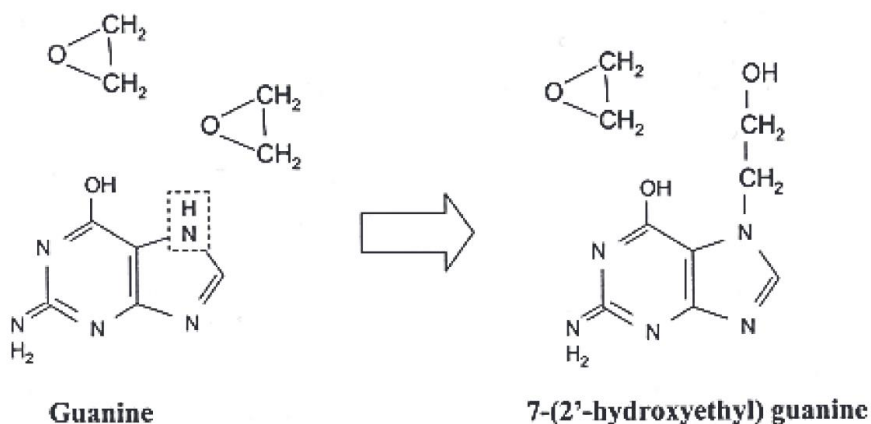


Figure 7. Réaction d'alkylation avec l'OE sur l'ADN : exemple de la guanine [29]

Le principal avantage de l'OE en tant qu'agent stérilisant pour DM est sa bonne compatibilité avec une très large gamme de matériaux couramment utilisés pour la composition d'un DM. Le rapport technique AAMI TIR17:2017 liste la compatibilité des matériaux avec les principales méthodes de stérilisation dont l'OE : la majorité des plastiques, des céramiques et des métaux peuvent être stérilisés à l'OE. [30] Néanmoins, l'OE ne convient pas pour la stérilisation des solutions liquides car il aura tendance à s'y dissoudre et donc ne pas stériliser. [31] Les conditions de stérilisation à l'OE sont également un avantage par rapport aux autres méthodes contribuant à la large compatibilité avec les matériaux : la stérilisation à l'OE s'effectue à basse température, en général aux alentours de 50 à 60°C, et dans des conditions d'humidité relativement faible. Ainsi, l'OE est la méthode de stérilisation de prédilection pour les matériaux sensibles à la chaleur, à l'humidité ou bien aux radiations. [29]

Enfin, par sa petite taille moléculaire et son état gazeux, l'OE diffuse en profondeur à travers les matériaux d'emballage et dans les DM, ce qui permet de stériliser des kits complexes regroupant des DM de taille et de configuration différentes, ou bien des palettes de transport plus volumineux que pour les autres méthodes. Ainsi, malgré la complexité du processus de stérilisation à l'OE, la possibilité de traiter des volumes de produits bien plus larges représente un avantage économique.

Les principaux inconvénients de la stérilisation à l'OE sont la nécessité de la protection individuelle du personnel, la complexité du cycle de stérilisation ainsi que la lourdeur des installations, ce qui limite son utilisation principalement à un niveau industriel.

2.1.4. Le processus industriel de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

La stérilisation à l'OE à l'échelle industrielle comporte 3 principales étapes afin d'assurer l'efficacité de la méthode et de réduire la toxicité du gaz : le pré-conditionnement des DM, l'exposition au gaz d'OE et l'aération des produits. La norme NF EN ISO 11135:2014 *Stérilisation des produits de santé - Oxyde d'éthylène - Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux* spécifie les exigences permettant de démontrer que le processus de stérilisation présente une activité microbicide suffisante.

En France, dans les années 50, la stérilisation à l'OE était également retrouvée dans les hôpitaux mais a aujourd'hui totalement disparu suite à des circulaires préconisant la stérilisation par chaleur humide comme méthode de référence pour la stérilisation hospitalière. [32] Dans d'autres pays comme les États-Unis, la stérilisation à l'OE hospitalière est encore utilisée et est réalisée dans des petites unités de stérilisation portables (figure 08), rechargées avec des cartouches d'OE.

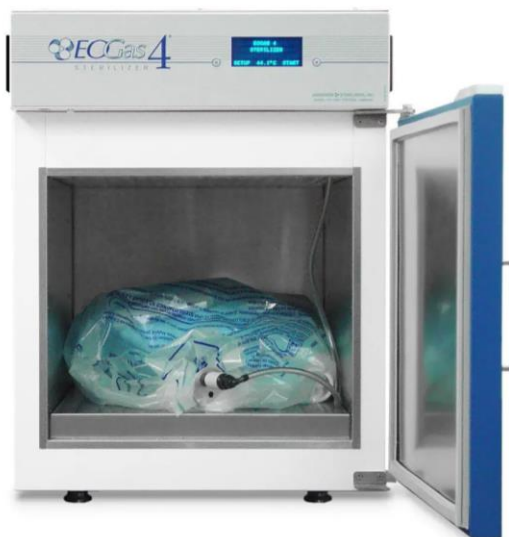


Figure 8. Exemple d'une petite unité de stérilisation à l'OE [33]

A. Le pré-conditionnement des DM

Cette étape a pour but d'amener les produits, ainsi que les micro-organismes présents, à des conditions de température et d'humidité idéales avant la stérilisation. Cela permet d'« activer » les micro-organismes qui seront plus réactifs au gaz, de réduire le temps du cycle et de garantir tout au long de l'année des conditions optimales de stérilisation. Cette étape s'effectue en-dehors des chambres de stérilisation dans des salles dédiées. [34]

B. Le cycle de stérilisation à l'OE

Afin de garantir la bonne diffusion du gaz jusqu'au cœur des palettes de transport, le cycle s'effectue dans de larges chambres hermétiques avec double ouverture (figure 09) permettant de charger la chambre d'un côté et de la décharger de l'autre, d'avoir une exposition optimale à l'OE et de réduire au maximum le risque d'exposition du personnel aux différents gaz utilisés dans le cycle.



Figure 9. Chambre de stérilisation à l'OE, photo personnelle

Les quatre paramètres essentiels du cycle de stérilisation sont la température (entre 37 et 63°C), la concentration en OE (450 à 1200 mg/l), l'humidité (40 à 80%) et le temps d'exposition (1 à 6 heures). Les plages des différentes valeurs sont relativement larges, ce qui permet de les adapter de manière efficace en fonction des DM à stériliser. [27]

Un cycle typique, illustré par la figure 10, de stérilisation à l'OE utilise généralement un gaz d'OE pur. Le cycle commence par l'aspiration de l'air de la chambre, la réduction de la pression et l'injection d'azote (phases A à D de la figure 10) afin de réduire le risque d'inflammation et d'explosion de l'OE. S'ensuit une phase de conditionnement (E) à la vapeur d'eau pour augmenter la pénétration et l'efficacité du gaz d'OE, puis l'injection du gaz d'OE et un temps d'exposition (phases F à H). Enfin, des phases répétées de rinçage à l'azote (J) et à l'air stérile (K) permettent de purger l'OE de la chambre jusqu'au retour final à la pression atmosphérique (phase L). [34]

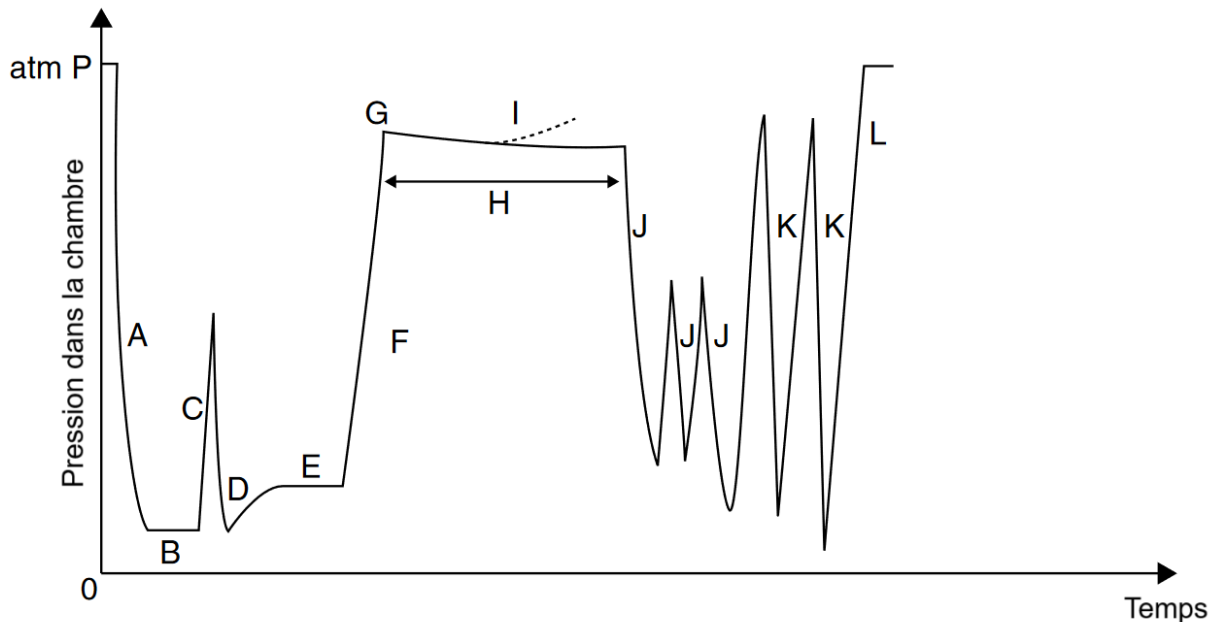


Figure 10. Cycle typique de stérilisation à l'OE, adapté de [34]

C. L'aération

La dernière étape du processus de stérilisation permet de laisser l'OE et ses dérivés se désorber de la surface des DM et de réduire le taux de résidus avant la libération des produits. L'aération peut s'effectuer directement dans la chambre de stérilisation ou dans une salle séparée, à une température généralement comprise entre 37 et 50°C. Le temps d'aération peut durer de quelques heures jusqu'à quelques jours. Il est également raisonnable de penser que lors du transport et du stockage des produits, une partie supplémentaire des résidus seront désorbés. Néanmoins, il est impossible de garantir la disparition totale des résidus de stérilisation à l'OE ce qui mène alors au risque non négligeable d'exposition des patients et des utilisateurs à l'OE du fait de sa toxicité. [34]

2.2. L'exposition à l'oxyde d'éthylène

2.2.1. Profil toxicologique de l'oxyde d'éthylène

2.2.1.1. Toxicité aiguë

L'OE est un gaz hautement nocif pour la santé humaine en cas d'exposition directe. Les effets de l'exposition par inhalation à l'OE peuvent inclure des irritations des yeux et des voies respiratoires, des troubles digestifs tels que des nausées et des vomissements, ainsi que des troubles neurologiques (maux de tête et étourdissements). Une exposition prolongée ou à des

concentrations élevées peut entraîner des dommages plus graves au niveau neurologique, cardiaque et pulmonaire, voire la mort. L'OE liquide et ses solutions aqueuses provoquent une irritation de la peau et des yeux. [25]

Des hypersensibilités allergiques à l'OE, IgE dépendantes, sont également décrites dans la littérature. Le gaz peut potentiellement être à l'origine d'une réaction cutanée immédiate de type prurit ou urticaire. L'allergie sévère à l'OE est extrêmement rare et peut mener jusqu'au choc anaphylactique. [35]

2.2.1.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique liée à l'exposition à l'OE a été principalement étudiée auprès des individus exposés de manière répétée et à long terme à de faibles niveaux d'OE, tels que les travailleurs des centres de stérilisation ou les personnes vivant à proximité de ces installations. Les effets de la toxicité chronique de l'OE peuvent être plus insidieux que les effets aigus et comprennent des irritations des voies respiratoires, des maux de tête, de la fatigue, des problèmes et des risques accrus de cancer. [25]

Au niveau cutané, le contact répété avec des produits stérilisés à l'OE peut provoquer des dermatites irritatives. Ce phénomène est à prendre en considération dans le cadre des soins qui augmentent le temps de contact avec l'OE à la fois pour les patients que pour les professionnels de santé, comme par exemple l'anesthésie-réanimation ou l'hémodialyse. Il a également été rapporté des cas d'asthme suite à une exposition chronique. [25], [35]

Il est à noter que l'OE est aussi produit de manière endogène dans l'organisme lors de la peroxydation des lipides, l'oxydation de l'hème et lors de l'activité métabolique du microbiote intestinal, mais la contribution de cette production endogène à l'exposition à l'OE n'a pas encore été directement quantifiée. [36] Il est également présent de la fumée de cigarette, la fumée des combustibles fossiles ou dans l'environnement. Ces sources d'exposition sont généralement considérées comme négligeables au regard de l'exposition à l'OE uniquement, au contraire des émissions d'OE des centres de stérilisation qui représentent un risque avéré pour la santé. [26]

2.2.1.3. Génotoxicité et reproxicité

L'OE, de par son action alkylante, est génotoxique pour l'Homme. Il induit de façon dose-dépendante une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et de la formation de micronoyaux dans les lymphocytes. L'effet génotoxique est considéré comme « sans seuil », c'est-à-dire que la moindre exposition à l'OE est susceptible d'engendrer un dommage.

Les effets toxiques de l'OE sur la reproduction sont également documentés : des effets embryotoxiques et fœtotoxiques ont été mis en évidence chez le rat. Ces effets sont plus importants en fonction de la dose et de la durée d'exposition. Le moment de l'exposition a également une incidence ; plus l'exposition commence tôt par rapport au début de la gestation, plus les effets sont létaux. L'OE a aussi des effets sur la fertilité masculine, provoquant une diminution de la taille des gonades et du nombre de spermatozoïdes. Chez l'Homme, des effets foetotoxiques parfois opposés ont été rapportées par des femmes exposées à l'OE au travail : augmentation du nombre de fausses couches, avortements spontanés, une prématurité de l'accouchement ou à l'inverse un allongement de la durée de grossesse. [25]

En conséquence, l'OE est classifié comme mutagène de catégorie 1B, cancérigène de catégorie 1B et toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans le règlement européen n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Il est également considéré comme un cancérigène pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer. Enfin, l'OE est inscrit sur la liste répertoriant les perturbateurs endocriniens potentiels. [25]

2.2.2. Les résidus d'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation

2.2.2.1. Les dérivés de l'oxyde d'éthylène

À la suite du cycle de stérilisation, des résidus d'OE peuvent rester adsorbés sur la surface du DM et donc directement accessibles au contact avec le patient. L'OE peut également interagir avec différents composés chimiques présents sur le DM et générer spontanément des dérivés qui, eux aussi, peuvent présenter une certaine toxicité. Ainsi, le taux de résidus d'OE peut d'apparence diminuer mais en réalité, une partie est convertie en dérivés d'OE. Deux principaux dérivés sont à considérer :

- Le chlorhydrate d'éthylène (ECH) est un résidu de stérilisation pouvant se former lorsque l'OE entre en contact avec des ions chlorure Cl⁻ libres. L'ECH présente un profil de toxicité aiguë et chronique similaire à l'OE, mais avec des seuils de toxicité plus larges. Cependant, l'ECH n'est pas considéré comme génotoxique pour l'Homme en se basant sur les informations actuellement disponibles. [37]

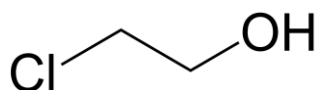


Figure 11. Formule topologique du chlorhydrate d'éthylène

- L'éthylène glycol (EG) est un résidu de stérilisation pouvant se former lorsque l'OE entre en contact avec de l'eau. La toxicité aiguë de l'EG est considérée comme faible, ne pouvant survenir uniquement à fortes doses (comparativement aux doses utilisées pour la stérilisation), pouvant engendrer des atteintes neurologiques (convulsions) et des troubles digestifs. Il n'est pas irritant pour la peau, légèrement irritant pour les yeux et les voies respiratoires. Enfin, aucun potentiel cancérigène ou génotoxique ne sont rapportés, malgré le peu de données disponibles. L'exposition prolongée à l'EG aurait des légers effets sur la fertilité, observés uniquement à forte dose chez le rongeur. [38]

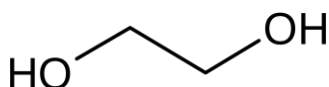


Figure 12. Formule topologique de l'éthylène glycol

2.2.2.2. Facteurs pouvant influencer la quantité potentielle de résidus sur un DM

La présence de résidus d'OE et ses dérivés sur un DM stérilisé ne dépend pas uniquement de la quantité initiale d'OE utilisé durant le processus de stérilisation. En effet, plusieurs facteurs du DM lui-même, de leur environnement ou du processus de stérilisation peuvent fortement influencer la quantité de résidus et leur nature.

Les matériaux composant le DM sont le premier facteur à considérer. Ils influent grandement sur la quantité de résidus par leur capacité à absorber, à retenir ou à relâcher l'OE : deux DM d'apparence similaire mais de composition différente peuvent présenter deux profils de résidus totalement différents. Par exemple, un matériau contenant une source d'ions chlorures va considérablement augmenter la conversion de l'OE en ECH. Aussi, la conception du DM, voire la structure même d'un matériau, peut jouer dans les variations de quantité de résidus. L'article de *Lucas et al.* présente le cas du polyuréthane (PU) 75D et du PU 80A : le premier est plus rigide et cristallin que le second et cette différence suffit pour que le PU 75D présente un taux de résidus d'OE et de ECH quatre fois supérieur au PU 80A. De manière générale, les matériaux poreux retiennent plus les résidus de stérilisation. [39]

Autre facteur, le système de barrière stérile (SBS) des DM doit à la fois permettre la pénétration du gaz d'OE lors du cycle de stérilisation et la dissipation des résidus. Différents matériaux sont disponibles pour le SBS, ainsi que différentes configurations permettant de l'adapter au mieux selon le type et la forme du DM. Le SBS le plus couramment utilisé pour les DM à usage

unique stérilisés à l'OE (figure 13) est composé d'une partie plastique, rigide ou souple, imperméable aux gaz et souvent transparente pour visualiser le DM. La face opposée en « papier complexe » (fibres de polyéthylène orientées aléatoirement) est poreuse ce qui permet le passage de l'OE tout en réduisant significativement le passage des micro-organismes, garantissant le maintien de l'état stérile du DM. De plus, ce support permet d'imprimer les informations relatives au DM. La densité dans un emballage ou bien celle des palettes de transport peuvent également avoir une influence sur la quantité de résidus.



Figure 13. Exemple de SBS plastique souple-feuille de polyéthylène [40]

Enfin, les conditions du cycle de stérilisation, les conditions d'aération après la stérilisation mais aussi les conditions d'analyse des résidus de stérilisation (temps avant prélèvement, température de congélation) peuvent influencer la quantité retrouvée de résidus de stérilisation et possiblement fausser les conclusions de l'analyse. Il est donc important pour un fabricant de DM de maîtriser et de normaliser autant que possible l'ensemble de ces conditions.

Pour l'évaluation des résidus, il est recommandé aux fabricants d'établir des familles de DM d'utilisation, de composition et d'emballage similaires. L'évaluation du « pire des cas », souvent la plus grande taille de produit ou bien le plus densément emballé, sera considéré comme représentatif de toute la famille de DM.

2.2.2.3. Méthodes d'évaluation de la quantité de résidus de stérilisation

Le but des méthodes d'extraction des résidus de stérilisation est de déterminer les taux maximaux de résidus d'OE et d'ECH qui pourraient être au contact du patient, suite à l'utilisation réelle du DM. Ce taux maximal est obtenu par l'extraction des résidus sur le « pire

des cas » de la famille de DM étudiée, qui représente les conditions les plus éprouvantes de son utilisation sur le patient.

La norme NF EN ISO 10993-7:2008 *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*, ci-après nommé ISO 10993-7 [41], liste deux méthodes d'extraction des résidus pour évaluer la conformité des DM stérilisés à l'OE. Le choix de la méthode d'extraction des résidus est principalement fonction de l'utilisation prévue du DM mais aussi de la durée d'utilisation prévue, de sa configuration et de sa surface au contact avec le patient. Dans le cas où le DM est trop grand et l'extraction ne peut se faire sur la surface entière, l'extraction peut se faire sur plusieurs portions représentatives du DM afin d'obtenir un résultat le plus proche du produit entier. L'appareil analytique de référence est la chromatographie en phase gazeuse. La pharmacopée européenne présente une méthode similaire dans sa monographie 2.4.25 sur la détermination des résidus d'oxyde d'éthylène et de dioxane. [42]

La méthode de référence est l'extraction avec simulation d'utilisation car elle vise à estimer au plus près possible les taux réels de résidus de stérilisation qui seront au contact du patient. Dans ce but, les conditions de cette méthode sont au plus proche des conditions réelles d'utilisation du DM étudié : le temps d'extraction de résidus doit être équivalent ou légèrement supérieur au temps d'utilisation prévu pour un usage unique, la température similaire à celle de son utilisation (par exemple, la température d'extraction pour un DM au contact du patient sera 37°C, soit la température corporelle). L'eau est le milieu d'extraction des résidus le plus utilisé pour l'élution du DM car l'OE y est bien soluble. La pharmacopée européenne propose également le diméthylacétamide comme solvant. [42]

L'extraction exhaustive est la méthode alternative visant à déterminer le taux total de résidus sur le DM étudié. Les résultats peuvent donc être supérieurs à la dose que le patient recevrait dans des conditions réelles d'utilisation. De plus, cette méthode ne dépend pas du temps de contact du DM et donc ne permet pas de déterminer les doses délivrées sur les premières 24h ou sur les 30 premiers jours. Néanmoins, si le résultat obtenu par extraction exhaustive répond aux exigences de la norme ISO 10993-7 alors il ne sera pas nécessaire d'effectuer des essais supplémentaires. Plusieurs extractions consécutives peuvent être nécessaires pour obtenir le taux total de résidus et les solvants d'extraction cherchent à dissoudre l'échantillon étudié ; les solvants doivent permettre la séparation de l'OE des autres produits chimiques co-extraits.

2.3. Le cadre normatif de l'exposition à l'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation du dispositif médical

2.3.1. Les limites aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

La norme ISO 10993-7 spécifie les limites admissibles des résidus d'OE et d'ECH sur un DM individuel stérilisé par l'OE. Ces limites ont été définies de manière à ce que l'exposition à ces niveaux de résidus pose un risque minimal au patient lors de l'utilisation normale du DM en question. [41] L'ISO 10993-7 est une norme harmonisée avec le règlement RDM, il est donc admis que des résultats conformes aux limites définies indique la conformité du produit final et du processus de stérilisation.

Concernant l'EG, l'ISO 10993-7 considère qu'il n'est pas nécessaire d'établir une limite admissible de résidus au regard de son profil toxicologique : il n'est pas génotoxique et n'est pas susceptible de provoquer des cancers. Néanmoins, la norme rappelle que des concentrations d'EG importantes peuvent être détectées avec certains matériaux et recommande aux fabricants légaux de vérifier si cela peut être un danger pour le patient.

Les limites dépendent principalement de la somme cumulée de durée de contact du DM selon son utilisation prévue. Le contact peut être unique, multiple ou répétée (c'est-à-dire qu'un DM usagé est remplacé par le même DM comme pour un pansement ou un bandage, le temps cumulé d'utilisation est celui à prendre en compte). La définition des durées de contact prise en compte dans l'ISO 10993-7 est celle de la norme NF EN ISO 10993-1:2018 *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*, qui caractérise le risque biologique du DM. Celles-ci diffèrent donc des temps d'utilisation tels que définis dans le règlement (UE) 2017/745, utilisés pour déterminer la classe de risque du DM.

La version de la norme parue en 2008 ne différenciait pas les populations de patients. Ainsi, il était généralement compris que les limites spécifiées étaient applicables pour tout le monde, sans prendre en compte l'âge, le sexe ou encore le poids.

- Pour une exposition limitée (durée de contact ne dépassant pas 24 h) :

La dose journalière moyenne ne doit pas dépasser 4 mg pour l'OE et 9 mg pour l'ECH.

- Pour une exposition prolongée (durée de contact de plus de 24h mais ne dépassant pas 30 jours) :

Pour l'OE, la dose journalière moyenne ne doit pas dépasser 2 mg par jour, 4 mg dans les premières 24h et 60 mg au total dans les 30 premiers jours. Pour l'ECH, la dose journalière

moyenne ne doit pas dépasser 2 mg par jour, 9 mg dans les premières 24h et 60 mg dans les 30 premiers jours.

- Pour le contact permanent (durée de contact dépassant 30 jours) :

Pour l'OE, la dose journalière moyenne ne doit pas dépasser 0,1 mg par jour, 4 mg dans les premières 24h, 60 mg dans les 30 premiers jours et 2,5 g sur toute une vie. Pour l'ECH, la dose journalière moyenne ne doit pas dépasser 0,4 mg par jour, 9 mg dans les premières 24h, 60 mg dans les 30 premiers jours et 10 g sur toute une vie.

La norme ISO 10993-7 définit également un paramètre supplémentaire : la limite de contact tolérable (TCL). Cette limite permet de rendre compte du potentiel irritatif, au niveau local, de l'OE et l'ECH et s'applique donc pour les DM et les implants à contact superficiel. Elle est en fonction de l'aire de surface de l'interface entre le patient et le dispositif et de la quantité du résidu évalué. Pour l'OE, soit la TCL ne doit pas dépasser 10 µg/cm² soit le DM présente une irritation négligeable selon l'EN ISO 10993-10. Pour l'ECH, la TCL ne doit pas dépasser 5 mg/cm² ou le DM présente une irritation négligeable selon l'EN ISO 10993-10.

2.3.2. Facteurs additionnels pouvant modifier la valeur des limites

La détermination des limites d'exposition aux résidus d'OE prend en compte deux facteurs, initialement définis dans la norme NF EN ISO 10993-17 : le facteur d'exposition concomitant (CEF) et le facteur d'exposition proportionnel (PEF). Le CEF permet d'envisager les situations où plusieurs DM stérilisés à l'OE sont utilisés de façon concomitante. La limite de résidus de stérilisation pour le DM évalué doit alors être proportionnellement diminuée. Le PEF, quant à lui, sert à rendre compte du temps d'utilisation réel du DM par rapport à la durée de contact théorique utilisé pour catégoriser le produit. Par exemple, un pansement pour une plaie superficielle peut rester plus de 24 heures sur un patient et rentre donc dans la catégorie d'exposition prolongée. Néanmoins, il est raisonnable de penser que la plaie ne nécessite pas un pansement pendant 30 jours ; le PEF permet d'ajuster cela. Le produit entre le CEF et le PEF est appelé le facteur d'utilisation.

Les valeurs de base sont de 0,2 pour le CEF et de 1,0 pour le PEF. Autrement dit, les limites de résidus définies dans l'ISO 10993-7 ont été déterminées comme si un DM stérilisé à l'OE est utilisé, lors d'une même procédure médicale, avec 4 autres DM stérilisés à l'OE et qu'il est utilisé aussi longtemps que sa durée de contact théorique. Ces valeurs peuvent être ajustées en fonction de l'utilisation prévue du dispositif par le fabricant, permettant ainsi des limites

d'exposition plus ou moins larges selon la complexité de la procédure médicale utilisant le DM en question.

Dans les cas exceptionnels où la nature de la thérapie permet la sauvegarde de la vie du patient, la norme ISO 10993-7 admet que les limites d'exposition aux résidus d'OE et de ECH peuvent être modifiées, en fonction de l'importance du bénéfice apporté par le DM par rapport aux risques de l'exposition aux résidus. La décision du fabricant d'augmenter les limites admissibles doit être justifiée dans le dossier technique du DM. Par anticipation, la norme ISO 10993-7 a identifiée six situations particulières où les limites admissibles ne sont pas applicables directement. Le tableau 04 récapitule toutes les limites définies :

- Pour les lentilles intraoculaires, les limites sont évaluées par produit et ne considèrent pas la TCL à la vue de leur utilisation. Elles sont de 0,5 µg par lentille par jour sans dépasser 1,25 µg au total. Il est considéré peu probable que l'ECH soit présent, la limite est donc fixée à 4 fois les limites d'OE suggérées.
- Pour les séparateurs de cellules sanguines, les limites sont de 10 mg pour l'OE et de 22 mg pour l'ECH.
- Pour les oxygénateurs et les séparateurs sanguins, les limites sont de 60 mg pour l'OE et de 45 mg pour l'ECH.
- Pour les dispositifs utilisés dans un mode opératoire de circulation extracorporelle, les limites sont de 20 mg pour l'OE et de 9 mg pour l'ECH.
- Pour les dispositifs utilisés dans un système de purification sanguine, les limites d'OE et de ECH ne doivent pas dépasser 4,6 mg par dispositif, mais, sur toute une vie, la dose d'OE et d'ECH admissible peut dépasser 4,6 mg.
- Le cas des champs opératoires prévus pour être au contact de la peau intacte est unique : utilisés pour la prévention de la transmission d'agents infectieux lors d'une opération chirurgicale, le bénéfice qu'apporte ces DM est largement supérieur au risque d'exposition aux résidus d'OE et d'ECH. Ainsi, seul le TCL est considéré et doit être acceptable.

Catégorie de dispositif	EO	ECH
Exposition limitée (< 24 h)	4 mg	9 mg
Exposition prolongée (> 24 h < 30 jour)	60 mg/30 jour	60 mg/30 jour
Exposition permanente (> 30 jour)	2,5 g/toute la vie	10 g/toute la vie
Limite de contact tolérable (TCL)	10 µg/cm ² ou irritation négligeable	5 mg/cm ² ou irritation négligeable
Lentille intraoculaire	0,5 µg/lentille/jour 1,25 µg/lentille	4 × limites d'oxyde d'éthylène suggérées
Séparateur de cellules sanguines (aphérèse)	10 mg	22 mg
Oxygénateurs sanguins	60 mg	45 mg
Dispositifs de circulation extracorporelle	20 mg	9 mg
Dispositifs de purification sanguine (hémodialyseurs)	4,6 mg	4,6 mg
Champs mis au contact de la peau intacte	10 µg/cm ² ou irritation négligeable	5 mg/cm ² ou irritation négligeable

Tableau 4. Tableau récapitulatif des limites admissibles par DM de résidus d'OE et d'ECH [41]

2.3.3. Comment les limites ont-elles été établies ?

Les annexes F, G et H de l'ISO 10993-7 détaillent le raisonnement derrière les limites pour les six situations particulières, les résidus d'OE et les résidus d'ECH, respectivement. La méthodologie utilisée est celle décrite dans l'ISO 10993-17 pour déterminer les Apports Tolérables (TI pour *Tolerable Intake* en anglais) pour chaque durée d'exposition. Pour l'EG, évalué dans l'annexe I, les TI calculés sont très élevés au regard des données de toxicité disponibles. Dans la majorité des cas, les résidus d'EG n'atteindront jamais les limites calculées. [41]

La méthodologie se base sur l'analyse des données de toxicité disponibles dans la littérature chez l'homme et chez l'animal et détermine la dose sans effet nocif observable (NOAEL pour *No Observable Adverse Effect Limit*) ou, si celle-ci n'est pas disponible, la dose la plus basse produisant un effet nocif observable (LOAEL pour *Lowest Observable Adverse Effect Limit*).

Sur ces NOAEL ou LOAEL s'ajoutent des facteurs de modification permettant de prendre en compte l'incertitude des mesures et de la variabilité entre les espèces. Les données de toxicité disponibles pour l'OE et l'ECH proviennent principalement de l'exposition par inhalation, alors que les risques des résidus de stérilisation lors de l'utilisation des DM sont principalement dus à une exposition parentérale : un facteur de conversion s'applique. De même, un facteur d'extrapolation du LOAEL à NOAEL s'applique si la NOAEL n'est pas disponible. Enfin, des facteurs d'incertitude sont appliqués pour prendre en compte la variabilité inter-individus chez l'Homme (UF1 pour *Uncertainty Factor*), la variabilité entre l'Homme et les espèces animales (UF2) et la qualité de la littérature (UF3).

La TI découle de la NOAEL divisé par les facteurs de modification. Pour l'OE, les données de la littérature ont permis de définir les TI suivantes :

- 0,3 mg/kg/j pour l'exposition limitée (moins de 24h),
- 0,3 mg/kg/j pour l'exposition prolongée (entre 24h et 30 jours),
- 0,02 mg/kg/j pour l'exposition permanente (plus de 30 jours)

Pour l'ECH, les TI suivantes ont été définies :

- 0,64 mg/kg/j pour l'exposition limitée,
- 0,27 mg/kg/j pour l'exposition prolongée et
- 0,029 mg/kg/j pour l'exposition permanente.

Ces TI définissent l'exposition tolérable (TE pour *Tolerable Exposure*), qui est le produit de la TI, du CEF et du PEF. Sur ce TE s'applique un facteur de bénéfice (toujours égal à 1) qui correspond au bénéfice de l'utilisation du DM stérile par rapport au risque des résidus de stérilisation, puis le nombre de jours dans la catégorie d'exposition, pour enfin définir les différentes limites de résidus.

$TI = NOAEL * UF1 * UF2 * UF3 * \text{facteur de conversion d'exposition} \\ * (\text{facteur d'extrapolation LOAEL vers NOAEL})$
$TE = TI * CEF * PEF * \text{facteur de bénéfice}$
$\text{Limite de résidus} = TE * \text{nombre de jours d'exposition}$

Figure 14. Formules de détermination des limites

Les TI pourront éventuellement être modifiées dans une nouvelle version de la norme comme ce fut le cas entre la version de 1995 et celle de 2008 : la TI pour l'exposition limitée à l'EO a été augmentée et donc moins stricte. Une modification des TI peut avoir des conséquences importantes : d'un côté, si les limites deviennent moins strictes, un DM dont les résidus de stérilisation sont dans les limites peut quand même présenter un risque pour un patient. Mais de l'autre côté, si celles-ci venaient à être plus strictes, cela pourrait mettre en danger la disponibilité pour de nombreux produits car les fabricants pourraient ne plus être techniquement capable d'atteindre les limites.

2.3.4. Les limites d'exposition aux résidus chez l'enfant, nouveau-né et prématuré : pourquoi des limites plus strictes pour ces populations ?

Un amendement à la norme ISO 10993-7 a été publié en 2019, dont le point majeur est la clarification des valeurs prises en compte par défaut pour le calcul des limites admissibles aux résidus d'OE et d'ECH. Désormais, la masse corporelle du patient, le CEF et le PEF sont clairement indiqués en préface des limites admissibles.

Ainsi, cet amendement précise que les limites doivent être recalculées pour les populations particulières de patients, tels que les enfants, les nouveau-nés et les prématurés. En effet, les limites établies dans la version de l'EN ISO 10993-7:2008 ne présentaient qu'une seule référence pour la masse corporelle : un homme adulte de 70 kg, ce qui est loin d'être représentatif des différentes populations d'utilisation des DM. Les TI étaient déjà présents dans la version de 2008 mais uniquement dans les annexes, pas dans le corps principal de la norme. Une confusion importante subsistait.

Les masses corporelles moyennes des différentes populations sont définies dans la norme EN ISO 10993-17:2002 *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables* : 70 kg pour un homme adulte, 58 kg pour une femme adulte, 10 kg pour un enfant et 3,5 kg pour un nouveau-né de moins d'1 an. Pour un prématuré, la norme EN ISO 10993-17:2002 n'en définit pas mais celle généralement prise en compte est de 1 kg. Par exemple, nous retrouvons l'utilisation de cette masse corporelle dans le rapport de l'ANSM : *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*. [24]

Les limites pour les populations pédiatriques, en prenant en compte le TI pour les résidus d'OE et d'ECH et les masses corporelles spécifiques, sont donc 70 fois plus basses pour les prématurés, 20 fois pour les nouveau-nés et 7 fois pour les enfants par rapport à un homme adulte si nous gardons les autres paramètres identiques.

Du côté des professionnels de santé et des utilisateurs, cette clarification pour les populations fragiles aurait pu arriver plus rapidement, notamment suite aux différents scandales comme celui des biberons et tétines stérilisés à l'OE. De plus, il est à regretter que seule la masse corporelle soit prise en compte pour différencier les populations alors que d'autres facteurs peuvent entrer en jeu pour expliquer la sensibilité accrue à l'OE des nouveau-nés : peau plus fine, système immunitaire encore immature... Dans cette logique, nous pouvons également poser la question sur la situation des personnes âgées qui présentent des facteurs de risque similaires mais qui ne sont pas considérés dans la norme.

En revanche, du côté des fabricants de DM, la mention explicite des masses corporelles dans le calcul des limites représente un défi significatif. Se mettre en conformité avec les taux de résidus de stérilisation pour les populations pédiatriques demande de réévaluer les pratiques de stérilisation à l'OE mais aussi de réévaluer la documentation technique du DM, en passant notamment par la gestion des risques.

2.4. La gestion des risques appliquée à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène

2.4.1. Exemples de rappels et mesures correctives liés à l'oxyde d'éthylène

A. Biberons stériles

Début novembre 2011, le magazine *Le Nouvel Observateur* (aujourd'hui *L'Obs*) publiait un article intitulé « Révélation d'une aberration sanitaire – Ces bébés qu'on empoisonne », alertant sur l'utilisation, dans les maternités françaises, de biberons et tétines stérilisés à l'OE. Ces DM sont à usage unique et sont principalement utilisés dans les maternités pour les nouveau-nés et nourrissons dans les cas où l'allaitement maternel n'est pas possible. L'article soulève deux points principaux :

- L'utilisation des biberons et autres produits pour les enfants en bas âge stérilisés à l'OE s'était imposée petit à petit dans les établissements de santé face aux risques de contamination considérés comme plus critiques pour l'enfant. De plus, l'utilisation de l'OE, un agent de stérilisation très courant, et la dénomination des biberons en tant que DM donc perçu comme plus « sûr » qu'un produit classique auraient réduit la vigilance des utilisateurs.
- La désinfection des produits ayant un contact alimentaire proscrit l'utilisation de l'OE, comme l'indique la lettre de la DGCCRF incluse dans l'article. Le cas des biberons et autres produits stérilisés à l'OE semble donc contradictoire, mais du fait de leur usage unique et de leur statut de DM, la stérilisation à l'OE était généralement acceptée et largement répandue. [43]

L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été chargée d'une mission de contrôle dans les jours suivants la publication de l'article et aura pris 8 mois jusqu'à la publication du rapport définitif. La mission cherchait à faire l'état des lieux des pratiques hospitalières concernant la nutrition des nouveau-nés, l'ampleur de l'usage des tétines, biberons, téterelles mais aussi seringues et sondes de nutrition entérales stérilisés à l'OE ainsi que le contrôle du

cadre juridique autour de la stérilisation à l'OE en 2011. Le rapport souligne la complexité de la réglementation entourant le statut de ces produits et de la stérilisation des DM. Il constate aussi le remplacement progressif en France des biberons en verre réutilisables pour des produits à usage unique, très majoritairement stérilisés à l'OE. Enfin, il relève des dysfonctionnements lors de l'évaluation de ces DM par les fabricants, les organismes notifiés et les manquements dans le système d'alerte français et dans la communication entre les différentes institutions de contrôle françaises. [32]

Les conséquences de ce scandale sanitaire sont nombreuses, mais il est à noter que l'utilisation de tétines et autres stérilisés par l'OE n'a jamais été totalement interdite. La réaction immédiate fut une instruction de la Direction générale de l'Offre de soins le 25 novembre 2011, demandant aux établissements de santé à substituer les biberons stériles par tout autre biberon répondant aux conditions d'asepsie pour les nourrissons nés à terme, sans pathologie et ne nécessitant pas une alimentation stérile. Il n'y a pas eu de rappel de lots des biberons stériles. La décision du 15 septembre 2015 exige que le fabricant de DM stérilisés à l'OE ayant une utilisation chez les nouveau-nés, prématurés et nourrissons indique la valeur de la quantité résiduelle d'OE définie comme limite admissible et garantie au moment de la mise sur le marché. [44] Cette décision ordonne aux fabricants de DM stériles de ne pas simplement prendre les limites admissibles de la norme ISO 10993-7 de 2008 mais de considérer, de manière transparente, les différentes populations de patients dans l'analyse des résidus de stérilisation. L'instruction du 16 octobre 2015 de la Direction générale de la Santé ainsi que le document de l'ANSM est venue détailler la mise en application de cette décision, notamment pour les procédures d'achat de DM stérilisés, avec le recalcul des limites admissibles pour des enfants, nourrissons, nouveau-nés et prématurés avec un CEF de 0,2. [45], [46] Enfin, il est fort probable que la réaction de la France face à ce scandale ait permis d'accélérer la publication de l'amendement à la norme EN ISO 10993-7, sur la prise en compte du poids de l'utilisateur pour le calcul des limites d'exposition, même si celle-ci fut publiée plusieurs années plus tard en 2019.

B. Steril Milano, prestataire de stérilisation à l'OE

Début 2021, de nombreux rappels de produits ont été initiés par différents fabricants de DM à travers l'Europe et aux États-Unis, sur la base de défaillances lors du processus de stérilisation à l'OE. Les produits concernés étaient stérilisés par la même société italienne Steril Milano S.r.l, un prestataire de stérilisation à l'OE. Celui-ci avait falsifié des relevés de processus et des documentations de validation lors de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène de DM de ses clients, menant ainsi la libération de produits dont l'état stérile n'était pas garanti. [47]

Selon la FDA, au moins 97 fabricants de DM seraient concernés mais ils n'ont pas tous mené à des rappels de produits ou à des informations de sécurité. Les 3 établissements de Steril Milano ont fermé définitivement en mars 2021. [48]

C. Graines de sésame et boules de glace à l'OE

L'utilisation de l'OE en tant qu'agent de stérilisation ne concerne pas uniquement le milieu médical ; il est également utilisé comme pesticide et pour la stérilisation d'aliments et d'additifs alimentaires. Dans l'Union Européenne, l'usage comme pesticide a été totalement banni en 1991, puis vingt ans plus tard en 2011 banni comme agent de fumigation pour la conservation d'aliments. Mais dans de nombreux pays en-dehors de l'UE, par exemple aux États-Unis, au Canada et en Inde notamment, ces utilisations sont encore autorisées. Cela pose ainsi un risque de contamination à l'OE des produits alimentaires importés vers l'Europe.

En septembre 2020, la Belgique fut le premier pays européen à alerter sur des aliments importés présentant des taux d'OE dépassant la limite maximale de résidus (LMR), fixée à l'époque à 0,05 mg/kg selon le règlement européen n°396/2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires. Cette limite n'était basée uniquement sur la limite de détectabilité analytique des appareils de mesure. Les premiers aliments concernés furent des graines de sésame provenant d'Inde. Les contrôles postérieurs par les différents organismes européens de sécurité alimentaire ont étendu l'alerte sur d'autres produits tels que des épices, le psyllium et particulièrement la gomme de caroube (E410), un additif alimentaire très utilisé industriellement comme épaississant et comme stabilisant pour une large variété d'aliments (sauces, glaces ou confiseries).

Cette soudaine succession d'alertes de contamination à l'OE, commencées en septembre 2020 et qui continuent encore aujourd'hui a entraîné plusieurs mesures d'envergure à l'échelle européenne :

- Un vaste plan européen de rappel des produits alimentaires pouvant contenir des ingrédients contaminés entre 2020 et 2022, par principe de précaution même si l'OE n'a pas été détectée. Pour la France, à la fin d'avril 2022, la DGCCRF a ainsi rappelé un total de près de 2500 produits alimentaires, soit plus de 18000 lots de produits, comme par exemple la figure 14. [49]
- Une évaluation plus complète du risque d'exposition à l'OE par l'alimentation ainsi que de ses dérivés ECH et EG, ainsi que l'évaluation des risques de contamination croisés avec les matériaux de transport.
- Le renforcement du contrôle des résidus d'OE sur les produits alimentaires importés et l'établissement de différents LMR pour l'OE et l'ECH combinés selon le type d'aliment.

Désormais, la LMR pour les additifs alimentaires et les compléments alimentaires est fixé à 0,1 mg/kg ; à 0,02 mg/kg pour les aliments composés et enfin à 0,01 mg/kg pour la nourriture pour bébé. [50]

RAPPEL DE PRODUIT

SORBET PLEIN FRUIT À LA FRAMBOISE

Eismann

Alimentation / Lait et produits laitiers

Sorbet plein fruit à la framboise

Marque : Eismann

Modèle ou référence : Sorbet plein fruit à la framboise

- GTIN 3428420004137 Lot L21064B5 Date de durabilité minimale 05/03/2023

Conditionnements : Bac 585 g

Température de conservation : Produit à conserver au congélateur

Zone géographique de vente : France entière

Distributeurs : Eismann



Publication du : 03/03/2022

Motif du rappel : Suite à une alerte européenne concernant la présence potentielle d'oxyde d'éthylène à une teneur supérieure à la limite autorisée et comme un grand nombre d'acteurs de la distribution, nous procédons au rappel des produits.

Risques encourus : Autres contaminants chimiques.

Conduite à tenir : Ne plus consommer, Détruire le produit.

Modalités de compensation : Remboursement.

Figure 15. Exemple de rappel de produit alimentaire publié suite à l'alerte européenne [51]

2.4.2. Identification des situations dangereuses liés à la stérilisation à l'OE

Lorsqu'un fabricant de DM commercialise un DM stérilisé à l'OE, celui-ci doit prendre en compte toutes les situations dangereuses et les dangers liés à l'OE pour pouvoir établir une analyse de risques exhaustive à ce sujet. Face à la toxicité préoccupante de l'OE, la bonne tenue de la gestion des risques en lien avec la stérilisation est particulièrement surveillée par les organismes externes.

Comme nous l'avons vu, la principale situation dangereuse de la stérilisation à l'OE est l'exposition du patient aux résidus de stérilisation. Sa sévérité et sa probabilité dépendent fortement de l'utilisation prévue du DM : pour un DM d'abord parentéral, l'évaluation du risque d'exposition sera plus stricte du fait du contact direct avec la circulation sanguine, peu importe la durée de contact. À l'inverse, pour un DM ayant uniquement un contact avec la peau intacte,

la probabilité de survenue du risque pourra être considérée comme plus faible car n'ayant qu'un contact superficiel mais le risque irritatif de l'OE devra être pris en compte.

La norme ISO 10993-7 propose, dans son annexe C, un diagramme de flux permettant au fabricant d'appliquer les directives et les limites appropriées pour son DM stérilisé à l'OE, en fonction de son utilisation prévue. L'annexe 01 de cette thèse est une version simplifiée de ce diagramme de flux.

2.4.3. Mesures de maîtrise du risque d'exposition à l'oxyde d'éthylène

Les MMR doivent en priorité réduire des taux de résidus d'OE et d'ECH jusqu'à leur élimination de la surface des DM. Si cela n'est pas possible, les MMR doivent chercher à diminuer l'exposition des patients aux résidus. Le MMR le plus efficace serait le changement total de méthode de stérilisation, il n'y aurait ainsi plus de résidus présents. Un changement de composition du DM vers des matériaux adsorbant moins les résidus d'OE et d'ECH est également à considérer.

Mais lorsque l'OE a été choisi comme agent de stérilisation et qu'aucune alternative de stérilisation n'est possible, le design et les matériaux du DM et de son emballage doivent être validés pour la stérilisation à l'OE. Les MMR vont principalement concerner les paramètres du processus de stérilisation ou la maîtrise du processus d'emballage stérile. Parmi les mesures possibles sur le processus de stérilisation, nous pouvons citer :

- La réduction de la dose de gaz d'OE injecté dans la chambre ;
- L'augmentation de la température ou de l'humidité ;
- L'optimisation de la configuration des palettes chargées dans la chambre ;
- L'augmentation du temps d'aération après la stérilisation, en prenant en compte la possible conversion de l'OE en ECH.

Enfin, l'emballage et les informations fournies à l'utilisateur doivent respecter les exigences de la réglementation (UE) 2017/745 et des normes ISO 15223-1:2021 et ISO 20417:2021. En France, l'instruction du 16 octobre 2015 de la Direction générale de la santé obligent les fabricants de DM stérilisés à l'OE destinés aux populations pédiatriques « à fournir aux distributeurs et aux établissements de santé la valeur de la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène qu'il a défini comme limite admissible et qu'il garantit au moment de la mise sur le marché de son dispositif. Parmi les limites admissibles définies par le fabricant, la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène visée correspond à la quantité maximale de résidus relargués sur les premières 24 h de la période d'exposition (μg par dispositif). Si le dispositif est utilisé

moins de 24h, la limite admissible correspond à la quantité maximale relarguée sur la durée d'utilisation ». [46]

Malgré la mise en place de MMR pour les taux de résidus, il est possible que ceux-ci restent au-dessus des limites définies dans l'ISO 10993-7, en particulier pour les populations pédiatriques. L'amendement de 2019 de la norme réduit significativement les limites acceptables et peut justifier la mise en place d'une contre-indication d'utilisation voire un arrêt de commercialisation. Le changement de méthode de stérilisation devient alors le seul moyen de remettre le DM sur le marché, ce qui requiert un effort considérable de revalidation et de mise en route du processus de fabrication. Le fabricant peut donc décider de définitivement arrêter la commercialisation du DM, augmentant ainsi les risques de pénurie et la réduction d'alternatives thérapeutiques pour des populations ayant déjà peu de DM disponibles.

2.4.4. L'analyse des risques relatifs à la stérilisation à l'OE

Pour construire une analyse de risques relatifs à la stérilisation à l'OE, il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble des informations disponibles : la compatibilité de l'OE avec les matériaux du DM, le temps et les voies d'exposition. L'évaluation des résidus de stérilisation est particulièrement importante.

Le principal danger de la stérilisation à l'OE est le risque d'exposition du patient à des concentrations importantes de résidus de stérilisation, que ce soit l'OE ou l'ECH. Le préjudice le plus sévère est la formation de cancers sur le long terme suite à une exposition répétée. Ce préjudice peut généralement être évalué avec le plus haut niveau de sévérité, du fait de son atteinte grave et durable sur la santé du patient.

Comme expliqué dans la partie 1, les critères d'acceptabilité des risques dépendent à la fois du DM évalué mais aussi de la politique interne du fabricant légal en matière de gestion des risques. Il n'est donc pas possible de réaliser une analyse universelle des risques relatifs à la stérilisation à l'OE.

Cependant, nous pouvons tenter de construire une liste des points importants à considérer sur la stérilisation à l'OE tout au long du cycle d'un DM, du développement du produit lorsque le choix d'une méthode de stérilisation n'a pas encore été déterminé jusqu'à la surveillance après la mise sur le marché. Le tableau 05 reprend ainsi le modèle type d'un tableau de gestion des risques sans les critères de sévérité et de probabilité de survenue. Les lignes sont classées dans l'ordre du cycle de vie d'un DM.

Analyse des risques					Contrôle des risques		
#	Source du danger	Séquence d'évènements	Situation dangereuse	Préjudice	Exemples de MMR	Vérification de l'implémentation	Vérification de l'efficacité
1	Compatibilité des matériaux avec l'OE	L'OE influe sur l'intégrité des matériaux du DM	Le DM n'a pas l'efficacité clinique prévue	Le patient n'est pas pris en charge	Choix de matériaux inertes à l'OE	Documentation de la conception du DM	Évaluation préclinique du DM et littérature scientifique
2	Conception du DM	L'OE est adsorbé sur la surface du DM du fait des matériaux ou du design	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Le design et les matériaux sont conçus pour réduire l'adsorption de l'OE	Documentation de la conception du DM	Évaluation préclinique du DM et littérature scientifique
3	Système de barrière stérile	Le SBS n'est pas adapté au DM	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Choix d'un SBS adapté qui permet le dégazage des résidus	Documentation de l'emballage du DM	Vérification des résidus dans le SBS et littérature scientifique
4	Paramètres du stérilisateur	Les paramètres du stérilisateur ne sont pas adaptés et laissent des résidus sur le DM	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Validation des paramètres	Documentation du stérilisateur	Tests opérationnels
5	Stérilisation	La stérilisation n'est pas efficace pour atteindre le NAS	Les pathogènes entre en contact avec le patient	Infection	Validation des paramètres	Documentation du stérilisateur	Tests opérationnels
6	Aération après stérilisation	Le temps d'aération est insuffisant et les résidus restent sur le DM	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Élongation du temps d'aération	Accord écrit avec le site de stérilisation	Évaluation des résidus de stérilisation après aération

7	Résidus de stérilisation du produit final	Les résidus dépassent les limites de l'EN ISO 10993-7 selon la durée d'utilisation ou de la population de patients	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Réévaluation des conditions de stérilisation, changement de la méthode à considérer	Documentation de la conception du DM	Littérature scientifique et évaluation des résidus après mise en place des changements
8	Élimination du produit usagé	Les résidus d'OE sont encore présents sur le produit usagé	Les résidus sont rejetés dans la nature	Pas de préjudice	Les résidus ne sont pas considérés comme polluants du fait de leur élimination rapide et de la très faible concentration.		
9	Surveillance après commercialisation	Une erreur humaine dans les paramètres du stérilisateur fait que les résidus sont trop importants	L'OE entre en contact avec le patient	Cancérogénèse	Formation du personnel	Documentation de la mise en place d'actions correctives et préventives	Suivi des activités post-production
10	Surveillance après commercialisation	Mise à jour de la norme ISO 10993-7 et des limites de résidus	L'OE n'est pas dans les limites	Cancérogénèse	Veille réglementaire périodique	Procédures internes de l'entreprise	Enregistrement des évaluations de changements
11	Surveillance après commercialisation	Mise à jour des textes de loi nationaux relatifs à la stérilisation à l'OE	L'OE n'est pas dans les limites	Cancérogénèse	Veille réglementaire périodique	Procédures internes de l'entreprise	Enregistrement des évaluations de changements

Tableau 5. Tableau préliminaire des risques relatifs à l'OE

Partie 3 : Quel futur pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux ?

3.1. L'oxyde d'éthylène, de moins en moins dans l'air du temps

3.1.1. La responsabilité sociétale des entreprises de santé

La responsabilité sociétale des entreprises (RSE) correspond à « l'intégration volontaire par les entreprises de préoccupations sociales et environnementales à leurs activités commerciales et leurs relations avec les parties prenantes ». [52] Une entreprise qui pratique la RSE va donc chercher à intégrer les enjeux de développement durable dans ses activités et décisions. Le RSE est applicable par toutes les entreprises, à la hauteur de leurs capacités.

La norme ISO 26000 « Responsabilité sociétale » définit les lignes directrices de la RSE et les regroupe sous sept thématiques centrales [53]:

- La gouvernance de l'organisation, c'est-à-dire l'intégration de la RSE au niveau global dans la stratégie de l'entreprise ;
- Les droits de l'homme, qui concernent l'application du droit du travail et le respect de la vie privée des salariés ;
- Les relations et conditions de travail, à travers l'instauration d'un dialogue social au sein de l'entreprise et l'implication des instances représentatives du personnel ;
- **L'environnement, par la réduction de l'impact environnemental de l'entreprise dans toutes ses activités ;**
- La loyauté des pratiques, c'est-à-dire des pratiques éthiques, équitables et qui respectent les droits de chaque partie ;
- Les questions relatives aux consommateurs, qui visent à créer une relation de confiance avec la clientèle et une meilleure transparence des pratiques ;
- Les communautés de proximité et favoriser le développement local.

Parmi ces sept thématiques, l'environnement a une importance toute particulière dans notre contexte actuel, du fait de son urgence qui impose l'accélération des mesures. La mise en place d'actions concrètes, visant à réduire l'impact environnemental des activités humaines, a une importance capitale pour augmenter la décarbonation des pratiques, pour réduire la vitesse du dérèglement climatique et pour la sauvegarde de la biodiversité et des ressources de la planète. [54] L'inaction face à ces problématiques a une conséquence réelle sur la santé humaine : selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), entre 2030 et 2050, le changement climatique entraînera près de 250 000 décès supplémentaires par an. [55]

Le secteur de la santé a une responsabilité importante à prendre dans ces enjeux de développement durable. Selon le Ministère de la Santé, le système de la santé en France représente environ 8% des émissions de gaz à effet de serre du pays, soit près de 50 millions de tonnes équivalent CO₂. [56]

Le gouvernement français, à travers les travaux de France Nation Verte, a présenté sa feuille de route pour la planification écologique du système de santé français, avec pour but de tendre « vers un système plus sobre, plus soutenable, circulaire et moins dépendant des énergies fossiles ». Les objectifs visent à sensibiliser les acteurs du système de santé sur l'importance du développement durable et de proposer des alternatives éco-responsables aux pratiques de soin actuelles. [56] Plusieurs de ces objectifs ont une relation directe avec les DM :

- La revalorisation des déchets issus de DM et la mise en place d'une filière de valorisation des métaux précieux monomères et matières nobles (PET de haute qualité...);
- La systématisation du principe des 5R : Refuser, Réduire, Réutiliser, Recycler et Rendre à la terre, ainsi que l'intégration de la notion de fin de vie du produit dès l'achat (durée de conservation et d'utilisation, recyclage...);
- La création des conditions permettant le retraitement des DM à usage unique en France, en définissant un cadre juridique et les pratiques associés.

Du côté des industries de santé et notamment celles du DM, la question environnementale et écologique est tout aussi importante du fait de leur forte dépendance aux ressources fossiles utilisées pour la production des produits (notamment les matières plastiques), pour la production d'énergie ou pour le transport et la logistique. L'objectif des mesures de réduction de l'impact environnemental vise à limiter l'utilisation de ces ressources, à mettre en place des alternatives et à tendre vers la décarbonation des activités. Même si l'urgence reste la réduction de l'utilisation des combustibles fossiles, la question des DM à usage unique ainsi que l'usage de l'OE pour la stérilisation sont aussi pertinentes dans l'évaluation de l'impact écologique. L'impact des rejets est non négligeable, à la fois dans les rejets directs d'un site de production et dans la pollution générée indirectement par leur utilisation et les déchets qu'ils engendrent.

Les pouvoirs publics et les consommateurs ont aussi des leviers de pression sur les entreprises. En France, depuis 2010, l'article L229-25 du code de l'environnement oblige toutes les entreprises de plus de 500 salariés de réaliser un bilan de leurs émissions des gaz à effets de serre (BEGES) ainsi qu'un plan de transition pour réduire leurs émissions présentant les objectifs, moyens et actions envisagés, à mettre à jour tous les 4 ans. [57] Les BEGES sont publiques sur la plateforme de l'ADEME (Agence de l'environnement et de la

maîtrise de l'énergie) et doivent prendre en compte différentes sources d'émissions de l'entreprise, regroupés en scopes [58], [59] :

- Le scope 1 concerne toutes les émissions directes de l'entreprise issues de combustibles fossiles : chauffage des locaux, véhicules détenus par l'entreprise...
- Le scope 2 correspond aux émissions indirectes induites par la production et la consommation d'énergie (électricité, réseaux de chaleur / froid, vapeur...)
- Le scope 3 regroupe toutes les autres sources d'émissions indirectes de gaz à effet de serre qui résultent des activités de l'entreprise mais qui se situent en dehors de son contrôle direct : le transport et la chaîne logistique, l'utilisation des biens et services par les consommateurs, les déchets, les déplacements du personnel... Obligatoire depuis juillet 2022, le scope 3 représente une part très importante des émissions d'une entreprise : à lui seul, il couvre plus de 80% du total des émissions évaluées dans un BEGES.

Depuis octobre 2023, la non-publication du BEGES par une entreprise de santé peut réellement avoir une conséquence sur son activité commerciale. Alors que l'amende prévue dans l'article L229-25 du code de l'environnement en cas de non-publication est relativement faible (jusqu'à 50000€ en première amende et jusqu'à 100000€ en cas de récidive [57]), l'article L2141-7-2 du code de la commande publique adopté en octobre 2023 permet à un acheteur d'«exclure de la procédure de passation d'un marché les [entreprises] qui ne satisfont pas à leur obligation d'établir un bilan de leurs émissions de gaz à effet de serre pour l'année qui précède l'année de publication de l'avis d'appel à la concurrence ou d'engagement de la consultation ». [60] La possible perte d'un marché public peut ainsi devenir un levier convaincant pour inciter une entreprise à réaliser son BEGES et son plan de transition alors que, selon le dernier rapport de l'ADEME en 2021, seulement 43% des entreprises privées qui sont concernées par l'obligation en France étaient en conformité. [61]

3.1.2. L'impact environnemental et sociétal de l'oxyde d'éthylène

Du fait des effets cancérigènes et mutagènes et les multiples scandales révélés dans la presse, l'OE est l'objet d'une surveillance accrue non plus seulement par les professionnels mais aussi par le grand public. La prise de conscience des risques suite à l'exposition chronique de l'OE au quotidien est de plus en plus importante.

A. Exposition professionnelle

En France, l'exposition professionnelle à l'OE est actuellement au cœur de plusieurs procédures judiciaires. Tetra Medical, une ancienne société française de DM qui a définitivement fermé en février 2022, est poursuivie par les anciens salariés de ses deux sites de production pour exposition professionnelle à l'OE, suite à des insuffisances dans la protection individuelle des employés. L'entreprise produisait des DM à usage unique (compresses, pansements, sets chirurgicaux...) et possédait des unités de stérilisation à l'OE directement sur site. Les anciens salariés accusent la négligence de l'entreprise concernant l'étape de dégazage des produits fraîchement stérilisés : ceux-ci n'étaient pas entreposés dans une pièce séparée prévue pour le dégazage, ils étaient laissés dans des zones de stockage classiques, directement accessibles par les salariés. Au fil des années, les personnes exposées ont développé des pathologies et symptômes imputables à l'OE : cancers du sein, leucémies, maladies hématologiques, cataractes... Au total, plus de 300 salariés poursuivent l'entreprise aux prud'hommes et se battent pour faire reconnaître leurs affections comme maladie professionnelle. [62], [63]

Les effets de l'exposition chronique ne se sont pas limités uniquement aux salariés : l'OE a aussi affecté leur famille de façon indirecte, en particulier les nourrissons et les enfants. Surnommés les "bébés Tetra", les parents travaillaient à Tetra Medical lors de leur conception et leur naissance. Ils furent ainsi exposés indirectement à l'OE et, après leur naissance, présentent aussi des atteintes imputables au composé chimique : « des malformations, des tumeurs infantiles ou des problèmes neurologiques comme des lésions cérébrales ou encore des handicaps psychomoteurs sévères ». [62]

B. Exposition environnementale

L'exposition chronique à l'OE ne concerne pas uniquement l'exposition professionnelle. Les rejets d'OE dans l'air environnant par les usines de production ou par les unités industrielles de stérilisation étaient considérés auparavant comme à faible effet sur l'environnement en raison de la dégradation rapide de l'OE en EG dans l'air et au contact de l'eau. Le potentiel de bioaccumulation était considéré comme très faible. [26] Mais les effets sur la santé des habitants qui vivent à proximité de ses sites sont devenues une préoccupation importante au fur et à mesure que les effets de l'exposition chronique sont mieux décrits dans la littérature.

Les taux de rejet d'OE et leurs effets sur la population sont particulièrement surveillés aux États-Unis. Le groupe *Union of Concerned Scientists* recense plus d'une centaine d'installations industrielles (usines et unités de stérilisation) dont les rejets d'OE affectent les habitants vivant à proximité immédiate (moins de 10 kilomètres), ce qui représente près de 14 millions de personnes. Pour 23 de ces installations, un lien formel entre le rejet d'OE et

l'augmentation du risque de cancers dans les communautés avoisinantes a été établie par l'agence américaine de protection de l'environnement. [64]

Ces rejets industriels d'OE dans l'environnement sont à l'origine de plusieurs centaines de procédures judiciaires à travers les États-Unis. Par exemple Sterigenics, une entreprise de sous-traitance de stérilisation à l'OE, fit l'objet de nombreux procès pour exposition des habitants à l'OE. La majorité d'entre elles ont été résolues avant le passage devant la justice par des accords de non-culpabilité et le versement de plusieurs centaines de millions de dollars. Seul un procès a abouti sur un verdict de culpabilité de l'entreprise, suite au développement d'un cancer du sein chez la plaignante alors qu'elle vivait à moins de 500 mètres d'une unité de stérilisation à l'OE. Sterigenics a été condamné à verser plus de 360 millions de dollars et l'installation a été fermée. [65], [66]

Dans le cas de la France, la situation concernant les rejets d'OE semble, à première vue, être moins importante qu'aux États-Unis. Le pays compte moins d'une dizaine d'unités industrielles dédiées à la stérilisation à l'OE (peu de données sont disponibles sur les sites internet des entreprises de sous-traitance). La stérilisation des produits se ferait principalement directement dans les usines de production. En Europe, la directive européenne 2010/75/UE relative aux émissions industrielles régule les niveaux d'émission des sites industriels de nombreux secteurs d'activité chimique et agricole, dont notamment ceux pour la fabrication de produits chimiques organiques. Ainsi, les sites de production de l'OE sont concernés par cette directive mais pas les unités industrielles de stérilisation. Selon la décision d'exécution 2022/2427, le niveau d'émission d'OE est fixé à $< 0,5-1 \text{ mg/Nm}^3$. [67], [68]

Néanmoins, seule une véritable cartographie des sites industriels rejetant de l'OE dans l'environnement en France permettrait de véritablement rendre compte du potentiel risque. L'OE fait partie des substances à risque contrôlées par la directive SEVESO et les établissements utilisant de l'OE doivent se déclarer. Un classement est attribué à l'établissement, bas ou haut, en fonction des quantités maximales susceptibles d'être présentes. Mais pour les sites de stérilisation en France, la quantité d'OE est probablement en-dessous du seuil bas ce qui les dispense d'une classification.

3.1.3. L'oxyde d'éthylène, futur dispositif médical ?

À travers une note d'information du syndicat professionnel MedTech Europe publiée en août 2023, nous apprenons l'intention de la Commission Européenne à se prononcer définitivement sur le statut de l'OE utilisé comme agent de stérilisation pour DM : l'OE deviendrait un dispositif médical en soi. [69] Mais, à ce jour (juillet 2024), toujours aucune information n'est disponible.

Cette décision souhaite répondre sur un flou réglementaire qui entoure actuellement le statut de l'OE. Dans son utilisation précise d'agent de stérilisation pour DM, il est généralement considéré comme un agent biocide selon le règlement européen n°528/2012 relatif à la mise à disposition et l'utilisation des produits biocides. En tant qu'agent biocide, l'utilisation de l'OE ne fait l'objet que d'une autorisation d'utilisation en tant qu'agent de stérilisation. Les informations que les fournisseurs doivent mettre à disposition sont les données d'identification et d'analyse du composé chimique ainsi que les données de sécurité.

Mais, selon la règle 16 de classification des DM, listée dans l'annexe 8 du RDM, « Tous les dispositifs spécifiquement destinés à être utilisés pour désinfecter ou stériliser des dispositifs médicaux relèvent de la classe IIa ». L'utilisation de l'OE en tant qu'agent de stérilisation rentre techniquement dans cette définition, même si le fournisseur d'OE ne définit pas de façon explicite une utilisation prévue pour son produit. [2]

L'hypothétique décision adoptant le statut de DM pour l'OE entraînerait alors sa non-approbation en tant qu'agent biocide selon le règlement n°528/2012. Les fournisseurs d'OE pour la stérilisation de DM, qui n'ont actuellement aucun statut particulier par rapport au RDM, obtiendront le statut de fabricant légal de DM pour l'OE au regard du RDM et devront donc effectuer les démarches pour le marquage CE de leur produit.

Le statut de DM pour l'OE aurait le bénéfice d'augmenter les exigences en matière de performance et de sécurité pour le composé chimique tout en imposant un cadre réglementaire unique. Le contrôle de l'OE et de ses résidus sur les DM serait renforcé et impliquerait directement les autorités de santé nationales. Nous pouvons aussi espérer que ce possible changement de statut permettrait l'augmentation des données cliniques et de sécurité sur la stérilisation à l'OE.

Mais ce changement de statut amènerait surtout une multitude de questions et d'incertitudes sur ses conséquences pour les patients, à la vue de l'impact du changement sur l'ensemble du cycle de vie d'un DM stérilisé à l'OE ainsi que tous les acteurs impliqués, du fabricant au consommateur. Pour les patients et les utilisateurs, le risque majeur est la diminution drastique des DM stérilisés par l'OE disponibles jusqu'à la possible rupture de stock.

Du côté des fournisseurs d'OE, le statut de DM requiert la réalisation d'un dossier technique complet qui de plus devra être soumis à la vérification par un organisme notifié du fait de la classification IIa. De nouvelles responsabilités de fabricant légal de DM selon le RDM seront aussi à mettre en place, notamment concernant la matériovigilance. Selon le règlement européen n°528/2012, lorsqu'un composé chimique n'est plus approuvé en tant qu'agent biocide, une période de transition de 12 mois est mise en place pour pouvoir continuer à fournir le composé chimique et adapter son statut. Dans le cas de l'OE, cela signifie que seulement

12 mois seront permis pour obtenir la certification CE et espérer une transition fluide vers le statut de DM. Compte-tenu de la situation actuelle où les capacités des organismes notifiés sont saturées, nous pouvons déjà prédire que cette période de transition ne sera pas tenable.

Enfin, nous pouvons aussi poser la question du statut des DM stérilisés par l'OE en dehors de l'Union Européenne et dont l'OE n'aura pas été certifié CE au préalable : seront-ils toujours autorisés à l'importation en UE ou purement et simplement interdits ? Obtiendront-ils un statut particulier, devront-ils être restérilisés une fois arrivés en Europe ? Selon la note d'information de MedTech Europe, ceux-ci pourraient être placés sur le marché européen en tant que « DM pré-stérilisés », sans préciser davantage si ce statut implique la réalisation d'actions supplémentaires par l'importateur ou le consommateur final.

Il est donc très probable que cet hypothétique nouveau statut de DM pour l'OE mène à une réduction significative de son utilisation en tant qu'agent stérilisant de DM au profit de méthodes alternatives de stérilisation, à des nouvelles pratiques d'utilisation des DM ou bien des changements d'habitudes.

3.2. Comment remplacer l'oxyde d'éthylène ?

3.2.1. Les alternatives actuelles de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Le remplacement total de l'OE ne peut pas se faire du jour au lendemain, tant celui-ci est omniprésent dans le paysage actuel des DM stériles. Selon la base de données de la FDA, en avril 2022, près de 50 000 DM stériles disponibles sur le marché américain n'ont que l'OE comme méthode de stérilisation validée et ne présentent donc pas de méthodes de stérilisation alternatives. [21]

La réduction de l'utilisation de l'OE en tant qu'agent de stérilisation est un objectif à long terme et devra être réalisé de façon la plus progressive possible, afin d'éviter les ruptures d'approvisionnement.

La FDA se positionne sur le devant de la recherche pour la réduction de l'OE suite aux nombreux scandales. En 2019, l'agence américaine a démarré deux « Innovation Challenges » pour encourager la recherche pour la réduction de l'OE sur deux scopes différents :

- Le challenge 1 concerne l'identification et la validation de méthodes innovantes de stérilisation des DM. C'est un but à long terme car les exigences en termes de sécurité

d'utilisation sont très importantes et prendront plusieurs années à être validés. Les points importants sont les bénéfices attendus de la méthode innovante, sa compatibilité avec les matériaux, sa capacité à monter en charge industriellement mais surtout son impact sur la santé publique. [70]

- Le challenge 2 vise la réduction des émissions d'OE sur le court terme et cherche à implémenter des améliorations sur la pratique actuelle de la stérilisation à l'OE : utilisation de quantités plus faibles d'OE, amélioration de la captation et de la transformation des rejets, amélioration de la détection des fuites... [71]

Les méthodes de stérilisation actuelles ont un usage bien établi et un profil de sécurité intéressant comparé à l'OE. Malheureusement, de nombreux désavantages empêchent leur utilisation en substitution totale de l'OE [21] :

- La stérilisation par chaleur humide

C'est la méthode de stérilisation la plus ancienne et la plus répandue, en particulier dans les établissements de santé. Elle présente des avantages importants : non-toxique, peu coûteuse et a un effet microbicide et sporicide large et rapide. Par conséquent, elle est couramment utilisée industriellement mais est limitée aux matériaux thermorésistants : les plastiques et polymères peuvent se déformer sous la chaleur, les métaux peuvent se corroder ou les lubrifiants peuvent brûler. Cette limitation importante empêche son application pour un grand nombre de DM.

- La stérilisation par radiation (rayons gamma, faisceaux d'électron, rayons X)

Au niveau industriel, c'est la deuxième méthode de stérilisation la plus utilisée pour les DM. Elle présente une bonne capacité à monter en charge et une bonne capacité de pénétration à travers les emballages, permettant de stériliser les DM dans leur packaging final. De par sa nature, la stérilisation par radiation ne laisse pas de résidus toxiques sur le DM ni d'émission à risque. Son profil microbicide est également très large. Son utilisation se limite au niveau industriel : sa mise en place et son utilisation sont coûteuses et font l'objet d'une réglementation stricte sur la sécurité de l'installation, la protection du personnel et leur qualification. Mais le point majeur empêchant l'utilisation plus étendue de la radiation est son profil de compatibilité : celui-ci est très bonne pour la majorité des matériaux sauf pour les plastiques et polymères, très courants dans les DM, qui réagissent de façon très hétérogène. Les polymères fluorés, le Teflon ou le polypropylène deviennent plus fragiles et cassants (cette propriété est mise à profit pour les fils de suture résorbables mais pour tous les autres DM ceci est un désavantage important). La stérilisation par radiation est aussi déconseillée pour les colles, adhésifs et les DM avec batteries.

- La stérilisation au peroxyde d'hydrogène vaporisé, agent oxydant

En janvier 2024, le peroxyde d'hydrogène vaporisé a été accepté comme procédé de stérilisation de catégorie A par la FDA, c'est-à-dire une méthode bien établie au même titre que l'OE, la chaleur humide et la radiation. Ce changement de catégorie fait suite à la publication de la norme ISO 22441:2022 sur les exigences pour la mise au point, la validation et le contrôle de routine de ce procédé de stérilisation. [3] C'est une méthode de stérilisation à basse température qui ne présente pas de résidus toxiques et avec un profil de compatibilité large, quasiment équivalent à l'OE, mais avec une limitation importante sur le cuivre et surtout la cellulose, matériau de base des cartons d'emballage ; celui-ci absorbe l'agent stérilisant. Le peroxyde d'hydrogène vaporisé est bien connu auprès des établissements de santé : en France, il est utilisé notamment pour la stérilisation de DM thermosensibles ou avec une lumière étroite. Mais au niveau industriel, seul un nombre restreint de DM sur le marché utilise cette méthode, du fait de sa faible capacité à monter en charge : les chambres de stérilisation actuelles sont bien plus petites que celles utilisées pour l'OE. [21]

3.2.2. Le retraitement des dispositifs médicaux à usage unique

Le retraitement des DM est défini comme « le procédé dont fait l'objet un dispositif usagé pour en permettre une réutilisation sûre. Il comprend le nettoyage, la désinfection, la stérilisation et les procédures connexes, ainsi que l'essai du dispositif usagé et le rétablissement de ses caractéristiques techniques et fonctionnelles en matière de sécurité. » [72] Le retraitement, aussi nommé « reprocessing » selon son terme anglais, concerne principalement les DM réutilisables qui par définition nécessitent un retraitement après chaque utilisation. Le fabricant légal d'un DM réutilisable est alors responsable de la création d'un procédé de retraitement pour son produit. Ce procédé est une partie intégrante de son utilisation. Un DM réutilisable après retraitement doit présenter des caractéristiques de performance et de sécurité équivalentes à celles de son état initial, même après un certain nombre de cycles d'utilisation et de retraitement ; le fabricant légal doit valider cela et le démontrer dans sa documentation technique.

Mais cette définition du retraitement des DM ne se limite pas uniquement aux DM réutilisables puisqu'elle ne fait pas de distinction entre les types de DM. Un cas particulier émerge alors, qui va à l'encontre de l'indication initiale du fabricant légal : celui des DM à usage unique (DMUU), qui sont normalement indiqués pour une seule utilisation sur un unique patient et jetés après utilisation. Plusieurs arguments expliquent pourquoi le retraitement des DMUU est considéré par les utilisateurs malgré la contre-indication du fabricant [73] :

- Performance du DM : du fait de leur conception, des matériaux utilisés et de leurs indications, certains DMUU ne sont pas susceptibles de perdre leur performance après leur première utilisation. Ce constat est également soutenu par l'existence de variantes réutilisables pour certains DMUU (par exemple, les instruments chirurgicaux) ou bien leur usage bien établi et faisant parti de l'état de l'art.
- Économique : pour un DMUU complexe et coûteux, le retraitement peut représenter une alternative économique, en particulier si celui-ci peut être réutilisé plus d'une fois.
- Écologique : un circuit de retraitement, étant directement réalisé dans l'établissement de santé ou par un prestataire externe à proximité de celui-ci, est dans la grande majorité des cas plus court que le circuit de production d'un DMUU neuf, permettant de sauvegarder les matériaux utilisés mais aussi de réduire les rejets liés à la production et le transport. De plus, le retraitement permet la revalorisation des matériaux du DM ainsi que la réduction des déchets d'emballage.
- Approvisionnement du DM : le risque de rupture d'un DMUU est compensé si celui-ci peut être réutilisé. L'établissement de santé est donc moins dépendant des livraisons du fabricant du DM.

L'article 17 du RDM est consacré au retraitement des DMUU et détaille les conditions s'appliquant sur un établissement de santé ou sur une personne morale souhaitant retraiter un DMUU. Il s'agit du seul article du RDM où il est clairement indiqué que l'application du droit national prend le dessus sur celle du règlement européen. Ainsi, le retraitement des DMUU n'est autorisé dans un pays européen que si la législation nationale le permet. [2]

La responsabilité entière du DMUU retraité est transférée à l'établissement réalisant le retraitement, il est considéré comme le nouveau fabricant légal. Dans le RDM, le procédé garde le nom de retraitement/reprocessing pour les DMUU, alors que l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni (MHRA) a une dénomination spécifique pour le retraitement des DMUU qui permet de rendre compte de ce changement de statut : le "re-manufacturing". [74]

L'entière des obligations d'un fabricant légal, définies dans l'article 10 du RDM, devrait donc s'appliquer, ce qui impliquerait la réalisation d'une nouvelle documentation technique complète. Toutefois, un état membre peut décider de ne pas faire appliquer l'ensemble des obligations d'un fabricant à l'établissement de retraitement et à la place, d'appliquer des spécifications communes. Les obligations minimales pour le « re-traiter » sont définies comme suit dans l'article 17 [2]: «

- a) La sécurité et les performances du dispositif retraité soient équivalentes à celles du dispositif d'origine et les exigences [*concernant les dispositifs fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé*] soient respectées ;

- b) Le retraitement soit effectué conformément aux spécifications communes qui détaillent les exigences concernant :
- La gestion des risques, y compris l'analyse de la construction et des matériaux, des propriétés connexes du dispositif (rétro-ingénierie) et des procédures visant à repérer les modifications de la conception du dispositif d'origine, ainsi que son usage prévu après le retraitement,
 - La validation des procédures pour la totalité du processus, y compris les phases de nettoyage,
 - La libération du produit et les tests de performances,
 - Le système de gestion de la qualité,
 - La déclaration d'incidents portant sur des dispositifs qui ont fait l'objet d'un retraitement, et
 - La traçabilité des dispositifs retraités. »

Les spécifications communes à appliquer sont définies dans le règlement d'exécution européen 2020/1207. [75] La documentation technique se concentre autour du procédé de retraitement sur les questions de faisabilité, de la validation technique et du maintien de la performance et de la sécurité du DM retraité.

La faisabilité du retraitement d'un DMUU doit être prouvée par l'étude des données scientifiques disponibles dans la littérature pour le DM et par les capacités de l'établissement réalisant le retraitement. Les points importants de l'étude de la faisabilité sont les possibles effets des différentes étapes de retraitement sur le DMUU et l'équivalence des caractéristiques de performance et de sécurité entre le DM initial et retraité. En effet, comme le fabricant légal indique son produit pour un usage unique, celui-ci n'a pas d'obligation à réaliser les études nécessaires prouvant le retraitement.

Le procédé de retraitement d'un DMUU stérile n'implique pas forcément l'utilisation de la même méthode de stérilisation que celle initiale, en particulier au sujet de l'OE. Comme il est beaucoup moins utilisé dans les établissements de santé, la faisabilité de la stérilisation par la chaleur humide est souvent évaluée en priorité car bien plus répandue chez les utilisateurs.

La gestion des risques d'un DM retraité se focalise principalement sur l'influence des étapes de retraitement sur le DM, il n'est pas nécessaire de réévaluer les risques provenant de l'utilisation du produit et ses effets sur le patient/utilisateur ; ceux-ci ont déjà été évalués par le fabricant initial. La gestion des risques prend en compte les possibles risques provenant de l'utilisation précédente (contamination microbienne, influence de la première utilisation) mais aussi ceux provenant d'après le retraitement (contamination par les désinfectants/stérilisants, maintien de la stérilisation, possibles changements dans la structure du DM ou dans ses propriétés).

Certaines catégories de DMUU sont d'emblée exclues du retraitement du fait de leur conception, de leurs matériaux ainsi que de leur utilisation. Par exemple, un DM comportant des lames coupantes qui ne peuvent pas être changées ou affûtées perdent ainsi définitivement leur fonctionnalité après leur utilisation, ou bien les DM possiblement contaminés par des prions présentent une trop grande incertitude sur l'efficacité du retraitement. Une première liste non exhaustive de DMUU « susceptibles d'être considérés comme ne se prêtant pas au retraitement » est établie dans le règlement 2020/1207 et est reprise dans l'annexe 02 de cette thèse. La figure 15 est un logigramme d'aide à la décision établi par Europharmat sur la possibilité ou non de retraiter un DMUU selon l'article 17 du RDM et qui reprend les spécifications communes du retraiteur.

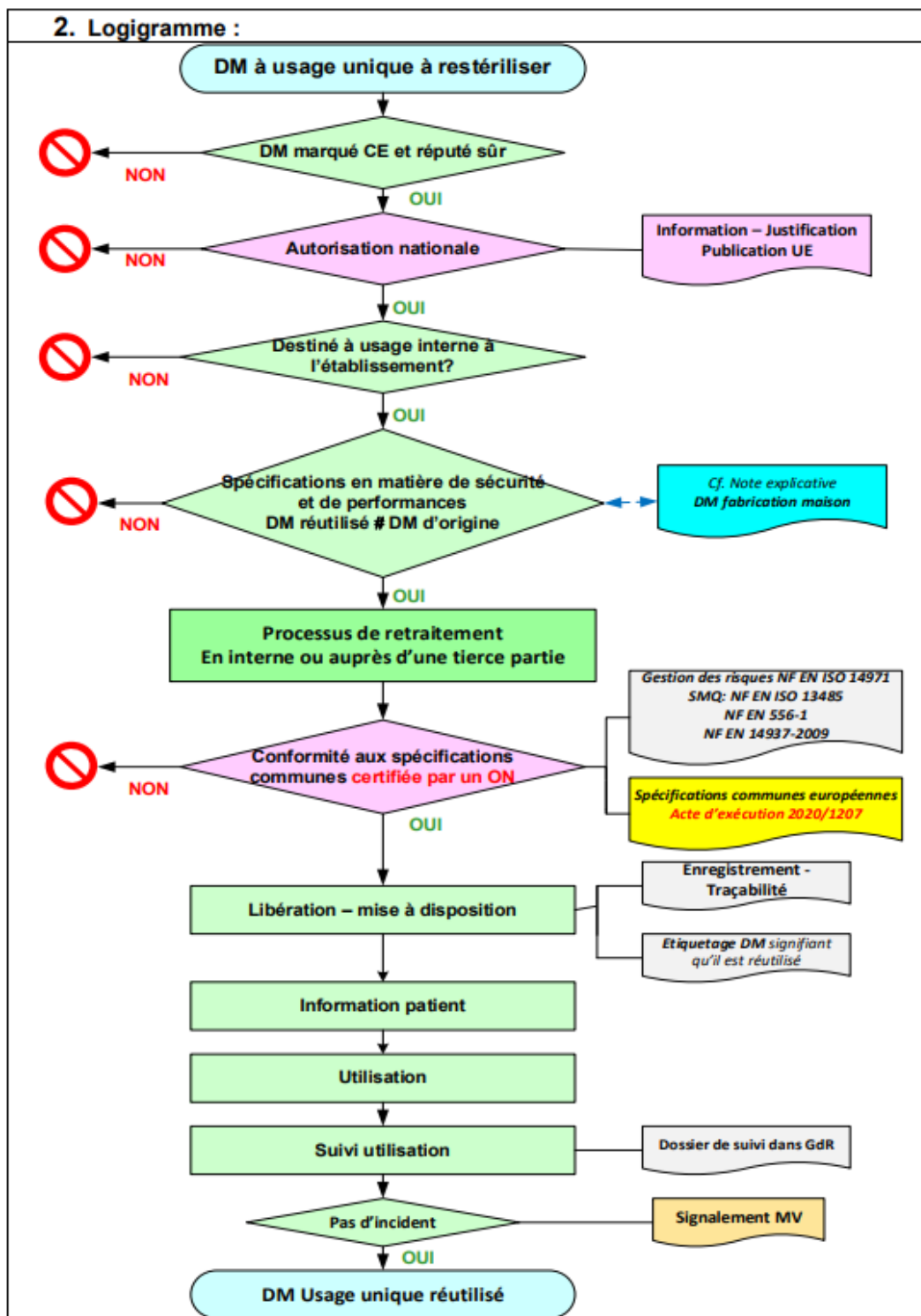


Figure 16. Logigramme d'application de l'article 17 du RDM par Europharmat [76]

Un rapport faisant l'état des lieux sur le retraitement des DMUU dans l'Union Européenne et sur l'exécution de l'article 17 du RDM a été publié en avril 2024. [77] Sur la base de ce rapport, la Commission européenne fera, le cas échéant, des propositions de modifications du RDM qui ne sont pas disponibles à ce jour (juillet 2024). Sur les 27 pays de l'UE et les 3 pays supplémentaires de l'Espace Économique Européen, 10 pays autorisent déjà le retraitement des DMUU : l'Allemagne, la Belgique, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, l'Irlande, l'Islande,

les Pays-Bas, la Pologne et la Suède. 3 autres pays sont en cours de délibération sur l'autorisation du retraitement (Luxembourg, Portugal et Slovénie) tandis que les 17 pays restants interdisent cette pratique.

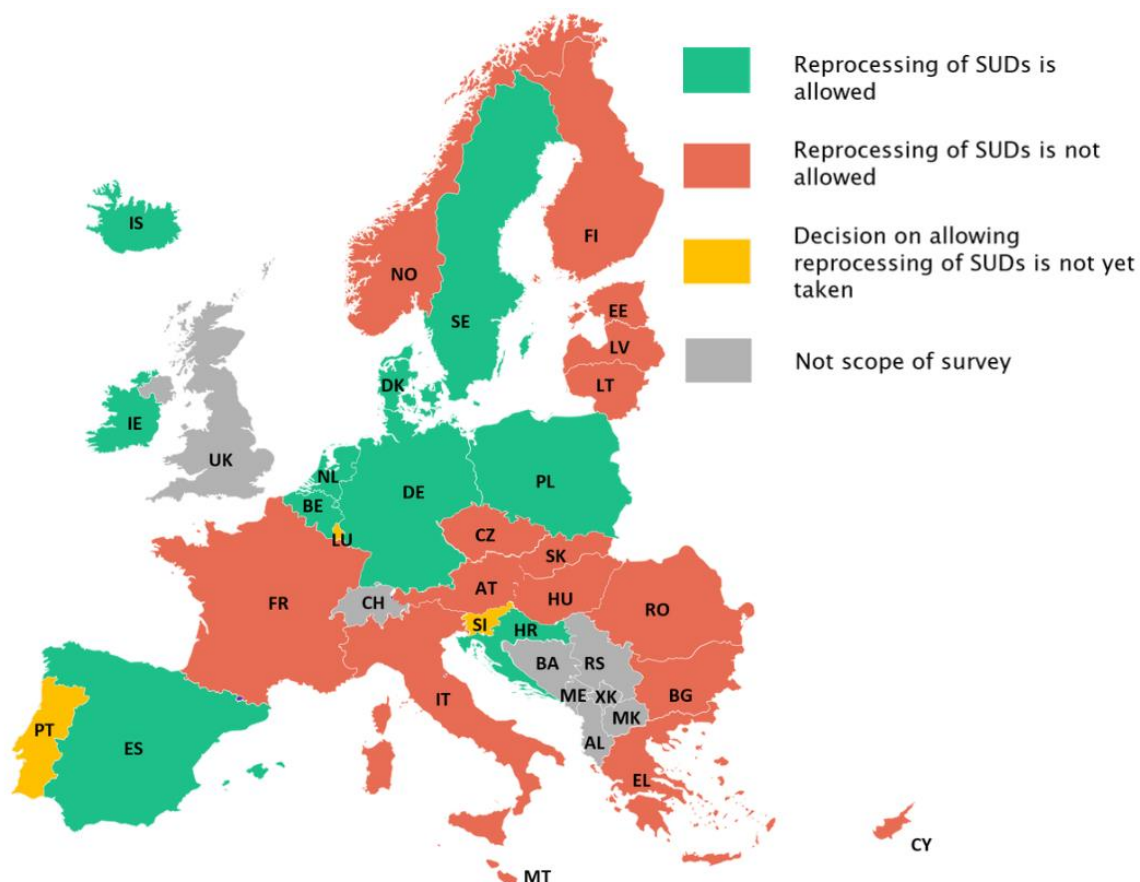


Figure 17. Vue d'ensemble du retraitement des DMUU en Europe en avril 2024 [77]

Parmi les pays autorisant le retraitement des DMUU, les exigences réglementaires nationales diffèrent fortement d'un pays à un autre. La grande majorité de ces pays ont autorisé le retraitement des DMUU qu'après la publication du RDM et choisissent d'appliquer soit l'article 17 du RDM dans son intégralité, soit d'ajouter des conditions plus drastiques (par exemple, l'Espagne oblige la réalisation du processus de retraitement uniquement au sein du pays, il est interdit de transférer des DMUU en-dehors du pays pour le retraitement). L'Allemagne est une exception notable car elle autorise le retraitement depuis 1998. [77]

Le retraitement au sein de l'Union Européenne est encore très récent et très hétérogène, ce qui se reflète dans la pratique réelle du retraitement qui est encore faible : le rapport n'a pu interroger qu'une dizaine d'établissements de santé dans les pays autorisant le retraitement et seulement quatre utilisent des DMUU retraités ou en retraitement. Les organismes notifiés sont également réticents à certifier des DMUU retraités, à la vue de ce contexte réglementaire à

travers les pays d'Europe et du faible engouement : seulement 6 des 38 organismes notifiés interrogés dans le rapport font la certification des DMUU retraités et du processus de retraitement. [77]

Au niveau des retraits, le rapport estime entre 2 et 5 le nombre d'entreprises qui réalisent le retraitement de DMUU en Europe. Le nombre total de DMUU retraités en 2022 serait de 535.000. La principale entreprise de retraitement est Vanguard AG, situé à Berlin. Celle-ci retire principalement des cathéters d'électrophysiologie ainsi que des ciseaux à ultrasons, soit selon les spécifications communes, soit avec un marquage CE. Après vérification de la bonne remise en condition, les DM retraités sont stérilisés à l'OE directement par l'entreprise.

Dans le cas de la France, l'article L5211-3-2 du code de la santé publique interdit formellement le retraitement des DMUU. [78] Cette interdiction est principalement argumentée par le manque de données scientifiques concernant le maintien de la sécurité du DMUU après retraitement et prend racine sur différentes circulaires publiées depuis les années 1970.

Mais, entre 2020 et 2022, la pandémie de Covid-19 a poussé les tensions et les ruptures d'approvisionnement jusqu'aux extrêmes limites. Des DM indispensables à la prise en charge des patients et indiqués pour un usage unique se sont retrouvés indisponibles aux établissements de santé. Face à cette situation, des mesures exceptionnelles ont été prises pour pouvoir continuer l'utilisation de ces DM. Par exemple, la société Air Liquide a émis un FSCA permettant temporairement la réutilisation d'accessoires à usage unique pour les ventilateurs respiratoires et des membranes de valves, en accord avec l'ANSM. Le FSCA contient la procédure pour le démontage, le nettoyage et la désinfection de ces pièces. [79] Du côté de l'ANSM, des dérogations à l'article L5211-3-2 ont été émises, comme l'avis du 14 avril 2020 qui accorde le retraitement des lames de laryngoscopes à usage unique selon une procédure sécurisée (pré-désinfection du DM dès la fin de l'acte et responsabilité du service de stérilisation sur la méthode et la procédure de stérilisation ainsi que le nombre de cycles de retraitement possibles). Cet avis a pu être publié rapidement notamment grâce à la présence sur le marché de lames réutilisables stérilisables par chaleur humide, permettant d'établir l'équivalence entre les deux types de lames. [80]

Ainsi, une ouverture vers l'autorisation du retraitement des DMUU en France est de plus en plus envisagée face aux avantages économiques, à l'impact écologique important des DMUU et à la demande croissante des professionnels de santé (un avis co-signé des trois académies nationales de Médecine, Pharmacie et Chirurgie est favorable à l'évaluation du retraitement [81]) et des politiciens. C'est une des grandes mesures de la feuille de route gouvernementale sur la planification écologique du système de santé. Depuis la parution de l'article 66 de la loi sur le financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2024, l'autorisation devient bien plus

concrète : une expérimentation du retraitement des DMUU en France en dérogation de l'article L5211-3-2 a été annoncée. [82]

Les conditions de l'expérimentation seront plus contraignantes que celles posées dans le MDR et les spécifications communes du règlement d'exécution 2020/1207. Les établissements de santé devront obligatoirement faire appel à une entreprise de retraitement externe en circuit fermé ; ils ne sont pas autorisés à retraiter eux-mêmes les DMUU. Un décret, qui sera publié au plus tard le 1er novembre 2024, déterminera le cadre et les modalités d'application de l'expérimentation, en particulier sur les points suivants :

- Les dates de départ et de fin de l'expérimentation ;
- Les établissements de santé autorisés (qui seront à priori choisis par rapport à leur proximité aux entreprises de stérilisation déjà présentes) ;
- Les DMUU qui peuvent être retraités et les modalités de retraitement (notamment, la méthode de stérilisation devrait obligatoirement être la même que celle d'origine et donc probablement l'OE) ;
- Les modalités de traçabilité des DMUU retraités ;
- Les modalités d'information et d'opposition des patients à l'utilisation des DMUU retraités.

De nombreuses interrogations restent à résoudre sur sa future mise en place en France. La société française des sciences de la stérilisation (SF2S) et Europharmat ont émis un avis conjoint à propos de cette expérimentation et relèvent les points suivants à surveiller particulièrement [73] :

- La traçabilité des produits retraités sera un point capital, notamment sur la méthode d'identification et de différenciation avec les DMUU neufs, sur le suivi des cycles de retraitement et sur les modalités de conservation des informations ;
- La pré-désinfection des DM, effectuée dès la sortie de la salle d'opération, est une obligation française lors du cycle de retraitement d'un DM réutilisable. Devra-t-elle aussi être effectuée pour le retraitement des DMUU ?
- L'évaluation de l'impact environnemental directement ou indirectement reliée au retraitement des DMUU devra être réalisée pour déterminer le réel bénéfice écologique du procédé. En particulier, si la seule méthode de stérilisation utilisée pour le retraitement est l'OE et en connaissance des risques à long terme du composé, n'y a-t-il pas un possible accroissement du risque d'exposition ?

Un rapport de l'inspection générale des affaires sociales (Igas) et de l'inspection générale de l'environnement et du développement durable (IGEDD), publié en juillet 2024, présente leurs recommandations pour l'expérimentation. [83] En particulier, comme l'expérimentation se

déroule uniquement avec une entreprise de retraitement externe, le périmètre des DMUU retraités se limitera au catalogue proposé par l'entreprise externe. Pour plus de sécurité, le rapport recommande de restreindre encore plus ce périmètre aux DMUU retraités avec un marquage CE par le retraiteur et d'exclure ceux qui sont seulement conformes aux spécifications communes. Le rapport estime que l'entreprise Vanguard AG est la seule qui puisse remplir les conditions de l'expérimentation. Les établissements de santé devraient donc se limiter à des cathéters d'électrophysiologie ou des ciseaux à ultrasons retraités pour l'expérimentation.

La traçabilité des DMUU retraités, l'information claire aux patients (qui auront le choix de refuser l'utilisation des DMUU retraités) et une véritable analyse indépendante du cycle de vie des DMUU, entre autres, sont aussi recommandés.

Le rapport souligne également que, à priori, les avantages écologiques et économiques du retraitement des DMUU sont justifiées : « le recours à ces cathéters retraités devrait engendrer des économies annuelles allant de 35 à 59 % du coût d'achat de ces DMUU neufs selon le circuit retenu par les établissements de santé. » [83] Sur le critère écologique, le rapport rappelle que le retraitement ne peut pas être une solution à elle seule, une véritable politique de transition écologique doit être adoptée en interne par les établissements de santé mais aussi au niveau national.

L'expérimentation durera deux ans et un premier rapport d'évaluation de l'expérimentation sera publié au plus tard six mois avant sa fin. La mise en place du retraitement des DMUU en France commence donc lentement et avec énormément de précautions. Même dans le cas où l'expérimentation montre des résultats satisfaisants, la généralisation du retraitement des DMUU dans les établissements de santé français prendra plusieurs années supplémentaires à se déployer.

L'Allemagne est le pays européen avec la plus longue expérience concernant le retraitement des DMUU. Le document "Exigences en matière d'hygiène lors du retraitement des dispositifs médicaux" ("*Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten*") est publié en 2001 conjointement par l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM) et l'institut Robert Koch (RKI). Ce document donne les éléments techniques pour la réutilisation des DM, les normes applicables et enfin détaille les recommandations pratiques pour la réalisation des différentes étapes du retraitement, du nettoyage à la stérilisation et libération du produit final. [84]

Les étapes, les techniques et les agents de nettoyage / désinfection / stérilisation utilisés doivent être adaptés au DM à retraiter. Les Exigences définissent ainsi des niveaux de criticité des DM en fonction de leurs caractéristiques, structures, utilisations et tout particulièrement de la quantité et types de pathogènes possiblement présents sur le DM après utilisation. Ils détaillent ensuite les étapes critiques du retraitement selon la classe attribuée :

Classe	Exemple de DM	Étapes de retraitement critiques
Non-critique	Électrodes d'ECG	Nettoyage et désinfection suffisant
Semi-critique de type :		
• A	Speculum	Désinfection à large spectre
• B	Gastroscope flexible	Pré-désinfection et désinfection requis
Critique de type :		
• A	Instruments chirurgicaux	Stérilisation à chaleur humide suffisant
• B	Trocart	Stérilisation à chaleur humide si possible et preuve de la compétence du personnel
• C	Endoscope pour ERCP	Réalisation stricte de l'ensemble d'un cycle de retraitement, du pré-nettoyage à la stérilisation. Méthode de stérilisation à adapter en fonction du DM. Certification obligatoire du système de management de la qualité par un organisme notifié.

Tableau 6. Classification des DM pour le retraitement, adapté de [84]

Les Exigences ont la particularité d'être applicable sur tous les types de DM, il n'y a pas de distinction entre les DM réutilisables et les DMUU stériles. Ainsi, de par leur nature, les DMUU stériles entrent directement dans la catégorie « Critique C » car ils demandent une stérilisation adaptée et en vertu de l'article 8 de l'ordonnance « *Medizinprodukte-Betreiberverordnung* » relative à l'installation, l'exploitation et l'utilisation des dispositifs médicaux, le retraitement des DMUU est présumé appropriée si les Exigences du BfArM et du RKI sont suivis. Cette seule condition est suffisante et les autres paramètres de retraitement (comme l'identification du DM, le nombre maximal de cycle de retraitement, les preuves techniques de la performance du DM) sont laissés à la discrétion du retraiteur. [85], [86]

L'entrée en vigueur du RDM n'a quasiment pas eu d'influence sur le retraitement des DMUU stériles en Allemagne. Le groupe de travail du BfArM sur la question du retraitement après

l'entrée en vigueur du RDM ne s'est réunie qu'une seule fois pour exprimer leur volonté de ne pas modifier les pratiques déjà présentes dans le pays. [87]

Peu d'informations sont disponibles sur la typologie des DMUU stériles retraités, sur les établissements qui retraitent, les établissements de santé qui les utilisent ou encore sur la quantité de DMUU stériles concernée. Mais le BfArM semble n'avoir reçu que peu ou pas de réclamations qualité concernant les DMUU retraités malgré les années d'utilisation dans le pays, ce qui les conforte dans la poursuite du retraitement. Néanmoins, il est fortement questionnable que si peu de données scientifiques soient disponibles à ce jour, alors que l'Allemagne cumule plus de 20 ans d'expérience dans le domaine.

À l'inverse de l'Allemagne, d'autres pays de l'Union Européenne présentent moins de succès dans l'application du retraitement des DMUU. Par exemple, en Belgique, le retraitement des DMUU est autorisé depuis la loi relative aux dispositifs médicaux du 22 décembre 2020. Les conditions et dérogations de l'article 17 du MDR et du règlement d'exécution 2020/1207 sont directement reprises, avec un ajout notable : l'obligation d'auto-notification des établissements de santé qui retraitent et utilisent des DMUU retraités sur le portail web de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), ainsi que la notification des DM concernés. Ces informations sont ainsi rendues publiques directement. À ce jour (juillet 2024), aucune notification d'établissements de santé ou de DMUU retraités n'est présente sur ce portail web. [88]

3.2.3. La réduction de l'utilisation des dispositifs médicaux stériles

La diminution de l'utilisation de l'OE en tant qu'agent de stérilisation peut provenir d'une volonté concrète des consommateurs à sortir du "tout stérile" concernant les DMUU et d'un changement des pratiques hospitalières. La réduction des commandes de DM stérilisés à l'OE et la réintroduction des DM réutilisables, lorsque ceux-ci sont possibles, sont des leviers d'action importants pouvant inciter les entreprises à repenser les produits qu'ils mettent en vente.

L'OE et la stérilisation restent évidemment indispensables pour les DM dont le risque d'infections est une préoccupation majeure. Pour le reste, il semble intéressant de se questionner sur l'usage systématique de DM stériles dans les situations où les DM réutilisables peuvent être tout aussi efficaces pour garantir l'efficacité et la sécurité de l'acte médical et maîtriser le risque infectieux.

Aujourd'hui, les actions de remplacement de DM stériles à des DM réutilisables sont encore rares en France. Par exemple, le CHU de Clermont-Ferrand a remplacé les trousseaux à usage unique pour les accouchements par voie basse, épisiotomies et sutures par du matériel

réutilisable depuis l'automne 2023. Plusieurs critères ont permis d'appuyer ce choix : économique (différence de 64 centimes d'euro par acte), écologique (réduction significative de la consommation d'eau et des émissions de gaz à effet de serre en considérant l'ensemble des transports des DMUU) et sociétale (réduction du risque de rupture d'approvisionnement donc moins de stress pour le personnel concerné). [89], [90] Autre exemple, le CHU de Nîmes utilise désormais des lames de laryngoscopes réutilisables stérilisables à la chaleur humide, suite à l'étude comparative économique et environnementale de leur utilisation. [91]

Malgré tout, le chemin est encore long aux industries du DM pour mettre en place des pratiques plus responsables. La question de la stérilisation ne doit pas mener à des dérives qui peuvent mettre en doute la sécurité du produit et il est impératif que la maîtrise de l'état microbiologique des produits soit démontrée et transparente. Par exemple, une catégorie particulière de DMUU non-stériles est disponible sur le marché français, celle des DM médicalement propres. Ces DM présentent un risque faible à l'utilisation car le contact est superficiel, sur peau saine ou dans des cavités corporelles naturelles : masques et lunettes à oxygène, tuyaux de respirateurs, canules ou biberons... Les DM médicalement propres sont commercialisés dans un état dit « propre » ou emballés dans un environnement contrôlé, sans plus de précisions sur l'emballage. Actuellement, le terme n'est défini dans aucune norme, ni dans un texte réglementaire. Seule une définition de « bactériologiquement propre » a été retrouvée dans un avis du Haut Conseil de la Santé Publique comme « absence de micro-organismes potentiellement pathogènes et de la maîtrise de la flore totale. » De plus, l'avis précise qu'« il existe des DM propres (et non pas stériles) pour lesquels les fabricants réalisent des tests par lot. Si une unité d'un de ces lots est retrouvée positive (en [*flore aérobie revivifiable*]), cela estime le risque à 1/x dispositifs, où x est la taille du lot ». [92] Le fabricant légal fixe donc lui-même ses limites pour son DM. La pratique est plus que questionnable, d'autant plus que ces termes semblent être retrouvés qu'en France : les traductions sur l'emballage de ces produits, tel que « medically clean » ou « socially clean », ne correspondent à rien à l'étranger.

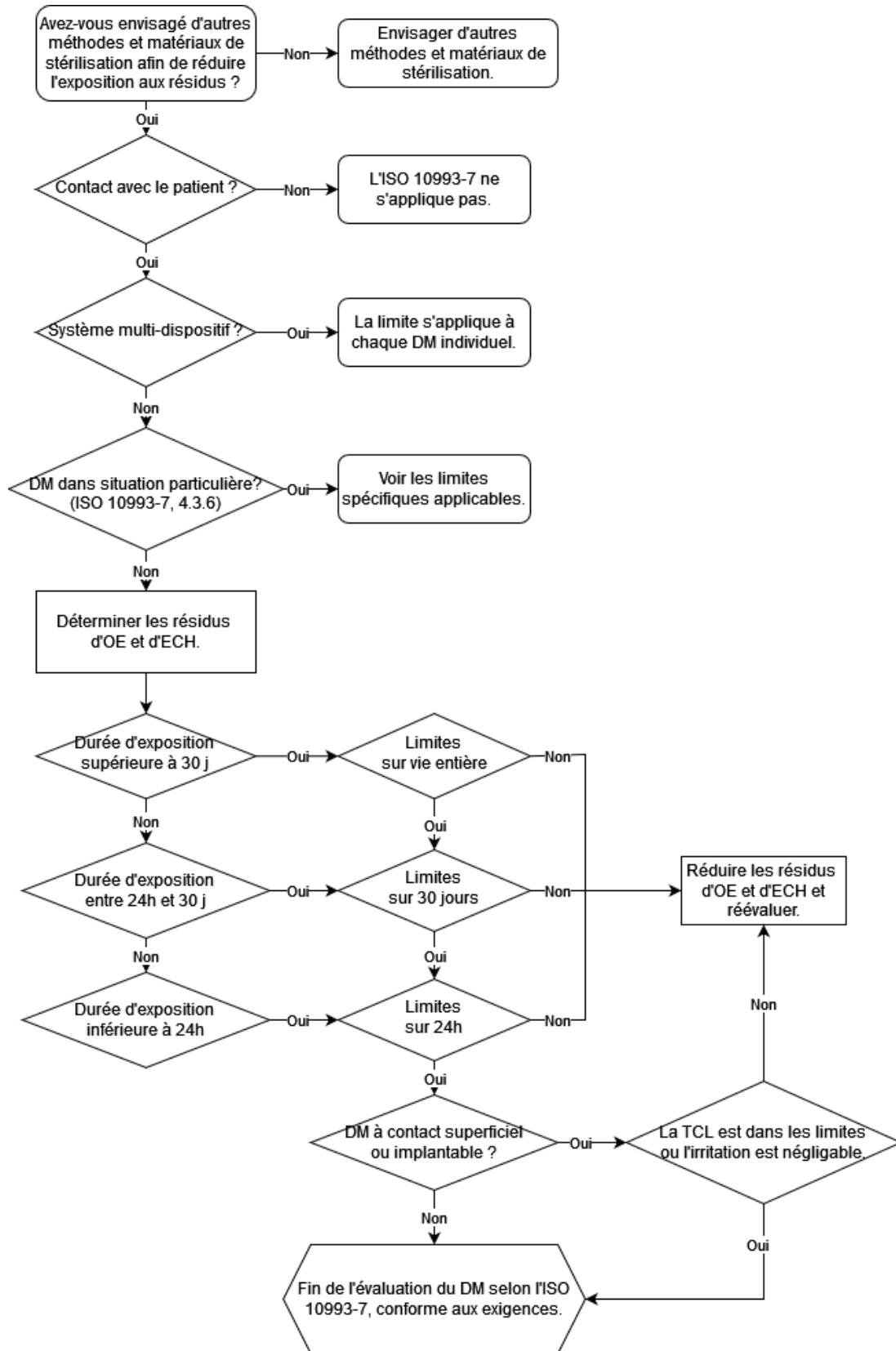
Conclusion

La gestion des risques des DM est un processus complexe qui nécessite une connaissance poussée des caractéristiques du DM pour identifier de façon exhaustive les risques pouvant affecter la santé humaine ou l'environnement lors de son utilisation. L'exhaustivité de l'analyse des risques, et l'application de moyens de maîtrise adaptés permettant de les réduire aussi bas que possible, sont essentielles à la sécurité du DM. Le processus de gestion des risques proposé par la norme harmonisée EN ISO 14971 permet au fabricant légal de se conformer aux exigences de performances et de sécurité du RDM. Néanmoins, ce processus laisse une large part de flexibilité pour permettre au fabricant légal d'adapter le contenu au plus près de son produit. De ce fait, des biais de confirmation peuvent demeurer et il est donc nécessaire de réévaluer régulièrement la pertinence du contenu et de mettre à jour le document en fonction des nouvelles informations disponibles.

La stérilisation à l'OE des DM est un exemple représentatif de la complexité de la gestion des risques d'un DM. Largement utilisé au niveau industriel pour maîtriser le risque de contamination microbienne, l'OE constitue un risque en soi du fait de son action génotoxique et carcinogène pour l'humain. Ce risque, qui peut se manifester à des doses très faibles, impose alors un contrôle strict des résidus de stérilisation présents sur le DM stérile. Les limites des résidus sont détaillées dans la norme EN ISO 10993-7 et ont subi plusieurs modifications au fil des années. En particulier, la prise en compte des populations de patients de bas âge a durci les limites de résidus permises mais cela soulève également la question des autres populations de patients fragiles qui ne sont pas encore pris en compte. Ces modifications posent également le problème de la faisabilité technique à atteindre ces limites, ce qui peut mettre en jeu la disponibilité des DM concernés.

Les autorités et les industries sont ainsi de plus en plus interpellées à sortir du monopole de l'OE pour la stérilisation des DM, également face aux préoccupations écologiques et sociétales. Mais la recherche d'alternatives est encore à ses débuts. Les autres méthodes de stérilisation ne sont pas aussi universellement efficaces que l'OE même si certaines, comme le peroxyde d'hydrogène vaporisé, semblent prometteuses. Nous pouvons également envisager de tendre vers une réduction l'utilisation des DM stériles dans l'exercice médical, ou bien de repenser le caractère de produit à usage unique via leur retraitement, dont la première expérimentation dans les établissements de santé français est actuellement en préparation.

Annexes



Annexe 01. Diagramme de flux simplifié pour l'application de la norme ISO 10993-7, adapté de l'annexe C de l'ISO 10993-7 [41]

Annexe 02. Exemples de catégories de dispositifs médicaux à usage unique exclus du retraitement, listés dans le règlement d'exécution européen 2020/1207 [75]

« [...] Les dispositifs à usage unique susceptibles d'être considérés comme ne se prêtant pas au retraitement pourraient, par exemple, être les suivants :

- Les dispositifs émettant des rayonnements,
- Les dispositifs utilisés pour administrer des médicaments cytostatiques ou radiopharmaceutiques,
- Les dispositifs contenant des substances médicamenteuses,
- Les dispositifs destinés à être utilisés dans des procédures invasives sur le système nerveux central,
- Les dispositifs qui présentent un risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes,
- Les dispositifs implantables,
- Les dispositifs pour lesquels des incidents graves ont eu lieu après le retraitement et pour lesquels la cause des incidents est liée au retraitement ou il ne peut être exclu que la cause des incidents soit liée au retraitement,
- Les dispositifs fonctionnant avec des piles ou batteries qui ne peuvent pas être changées ou qui présentent un risque de dysfonctionnement après le retraitement,
- Les dispositifs munis d'une mémoire de données interne nécessaire à leur utilisation et qui ne peut pas être changée ou qui présente un risque de dysfonctionnement après le retraitement, ainsi que
- Les dispositifs comportant des lames coupantes ou raclantes, des forets ou des composants soumis à l'usure qui ne sont plus fonctionnels après la première utilisation et qui ne peuvent pas être changés ou affûtés avant la prochaine intervention médicale. »

Sources

[1] Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales, « Panorama et analyse qualitative de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France ». 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2024/02/Snitem-Panorama-chiffres-des-DM-2023.pdf>

[2] *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)*. 2017. Consulté le: 4 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>

[3] Food and Drug Administration, « Sterilization for Medical Devices ». Consulté le: 25 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/sterilization-medical-devices>

[4] Christian Johner et Johner Institute, « Risk-Based Approach - How to fulfill the ISO 13485 ». Consulté le: 25 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.johner-institute.com/articles/qm-system-iso-13485/and-more/risk-based-approach/>

[5] Association française de normalisation, *Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*, NF EN ISO 14971:2019.

[6] *Article L6111-2 du Code de la santé publique*. Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047291628/2023-03-11/

[7] *Décision d'exécution (UE) 2022/757 de la Commission du 11 mai 2022 modifiant la décision d'exécution (UE) 2021/1182 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives aux systèmes de management de la qualité, à la stérilisation et à l'application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*. 2022. Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2022/757/oj

[8] Association française de normalisation, *Dispositifs médicaux - Recommandations relatives à l'application de l'ISO 14971*, FD CEN ISO/TR 24971:2020.

- [9] Christian Johner et Johner Institute, « Risk Assessment, Risk Acceptance Matrix ». Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.johner-institute.com/articles/risk-management-iso-14971/risk-acceptance/>
- [10] « SERINGUE SAFER® - Seringue de sécurité rétractable », Roncadelle Operations. Consulté le: 29 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.roncadelle-operations.com/fr/solutions/seringue-de-securite-retractable/>
- [11] H. Martin et ANSM, « Gestion des alarmes des dispositifs médicaux dans les établissements de santé », sept. 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-gestion-des-alarmes-des-dispositifs-medicaux>
- [12] G. Promé, « Mémo : IEC 60601-1-8 • Alarmes des Dispositifs Médicaux », Qualitiso. Consulté le: 29 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/alarmes-des-dispositifs-medicaux/>
- [13] Association française de normalisation, *Dispositifs médicaux - Symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant - Partie 1 : exigences générales*, NF EN ISO 15223-1:2021.
- [14] N. Yagoubi, F. Hubert, K. Touila, C. Luysaert, et A. Rath, « Evaluation de la sécurité biologique des dispositifs médicaux : de la méthodologie à la pratique », 2020, [En ligne]. Disponible sur: https://www.ris.world/wp-content/uploads/2020/03/Evaluation-de-la-securite-biologique-des-dispositifs-medicaux-VF-valid%C3%A9e_WT.pdf
- [15] Association française de normalisation, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques*, NF EN ISO 10993-1:2020.
- [16] GMED, « Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme ISO 10993-1 ». 11 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://lne-gmed.com/wp-content/uploads/2021/09/Guide_GMED-Evaluation_biologique_DM_Norme_ISO10993-1-4.pdf
- [17] *Articles R5212-1 à R5212-43 du Code de la Santé Publique*. Consulté le: 1 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006178666/>
- [18] International Electrotechnical Commission, *Dispositifs médicaux - Partie 1: Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux*, IEC 62366-1:2015, 2015.

[19] Association française de normalisation, *Stérilisation des dispositifs médicaux - Exigences relatives aux dispositifs médicaux en vue d'obtenir l'étiquetage STERILE - Partie 1: exigences relatives aux dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal*, NF EN 556-1:2002.

[20] *Article R6111-19 du Code de la santé publique*. Consulté le: 3 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598372

[21] W. A. Rutala et D. J. Weber, « Sterilization of 20 billion medical devices by ethylene oxide (ETO): Consequences of ETO closures and alternative sterilization technologies/solutions », *American Journal of Infection Control*, vol. 51, n° 11, p. A82-A95, nov. 2023, doi: 10.1016/j.ajic.2023.01.020.

[22] I. Goronzy, « Radiation Sterilization ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://large.stanford.edu/courses/2018/ph241/goronzy2/>

[23] Food and Drug Administration, « Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff », janv. 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled>

[24] ANSM, « 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 », 2015. Consulté le: 11 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/dispositifs-medicaux-utilises-en-neonatalogie-et-en-pediatrie-sterilises-a-loxyde-dethylene-mise-en-oeuvre-de-la-norme-nf-en-iso-10993-7>

[25] Institut national de recherche et de sécurité, « Fiche toxicologique n°70 - Oxyde d'éthylène ». décembre 2022. Consulté le: 7 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70

[26] R. G. Liteplo, « Ethylene oxide - Concise International Chemical Assessment Document 54 », World Health Organization, Geneva, 2003. [En ligne]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/42639>

[27] Centers for Disease Control and Prevention, « Ethylene Oxide "Gas" Sterilization - Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008) ». Consulté le: 4 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/sterilization/ethylene-oxide.html>

- [28] W. A. Rutala et D. J. Weber, « Guideline for Disinfection and Sterilization of Prion-Contaminated Medical Instruments », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 31, n° 2, p. 107-117, févr. 2010, doi: 10.1086/650197.
- [29] H. Shintani, « Ethylene Oxide Gas Sterilization of Medical Devices », *Biocontrol Sci.*, vol. 22, n° 1, p. 1-16, 2017, doi: 10.4265/bio.22.1.
- [30] Association for the Advancement of Medical Instrumentation, *Compatibility of materials subject to sterilization*, AAMI TIR17:2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://array.aami.org/doi/abs/10.2345/9781570207006.ch1>
- [31] G. Grams, « Sterilization, Packaging, and Materials: CRITICAL CONSIDERATIONS », *Medical Design Briefs*. Consulté le: 29 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medicaldesignbriefs.com/component/content/article/mdb/pub/features/articles/27480>
- [32] M. Dahan, B. Maquart, et A. Lorrain-Itty, « Contrôle du cadre juridique s'appliquant à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène des biberons, tétines et téterelles utilisés dans les établissements de santé, ainsi que de l'ampleur de cette pratique », *Inspection générale des affaires sociales*, juill. 2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/32884-contrôle-du-cadre-juridique-sappliquant-la-stérilisation-loxyde-d>
- [33] « EOGas 4 », Andersen Sterilizers. Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sterility.com/products/eogas-4/>
- [34] G. C. Mendes, T. R. S. Brandão, et C. L. M. Silva, « Ethylene oxide (EO) sterilization of healthcare products », in *Sterilisation of Biomaterials and Medical Devices*, Elsevier, 2012, p. 71-96. doi: 10.1533/9780857096265.71.
- [35] Europharmat, « Guide pratique pharmaceutique sur les allergies aux matériaux entrant dans la composition des Dispositifs Médicaux ». décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/guides/5120-reactions-allergiques-et-dispositifs-medicaux>
- [36] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, « Toxicological Profile for Ethylene Oxide », août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp137.pdf>
- [37] U.S. Environmental Protection Agency EPA, « Ethylene Chloride - Data Sheet ». janvier 2000. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/ethylene-dichloride.pdf>

[38] Institut national de recherche et de sécurité, « Fiche toxicologique n°25 - Ethylène glycol ». août 2023. Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_25

[39] A. D. Lucas *et al.*, « Residual ethylene oxide in medical devices and device material », *J Biomed Mater Res*, vol. 66B, n° 2, p. 548-552, août 2003, doi: 10.1002/jbm.b.10036.

[40] Food and Drug Administration, « Preventing Medical Device Shortages by Ensuring Safe and Effective Sterilization in Manufacturing », *FDA*, août 2022, Consulté le: 30 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/preventing-medical-device-shortages-ensuring-safe-and-effective-sterilization-manufacturing>

[41] Association française de normalisation, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*, NF EN ISO 10993-7:2008.

[42] « 2.4.25. Oxyde d'éthylène et dioxane », in *Pharmacopée Européenne 11.2*.

[43] G. Malaurie, « Biberons toxiques : “une aberration sanitaire” », *L'Obs*, 17 novembre 2011. Consulté le: 3 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/societe/20111117.OBS4754/biberons-toxiques-une-aberration-sanitaire.html>

[44] Journal Officiel De La République Française, *Décision du 10 septembre 2015 fixant des conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène*. 2015.

[45] ANSM, « Décision du 10/09/2015 fixant des conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène - Cadre et modalités de mise en application », oct. 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/dispositifs-medicaux-utilises-en-neonatalogie-et-en-pediatrie-sterilises-a-loxyde-dethylene-mise-en-oeuvre-de-la-norme-nf-en-iso-10993-7>

[46] Direction générale de la santé, *INSTRUCTION N° DGS/PP3/DGOS/PF2/2015/311 du 16 octobre 2015 relative aux conditions particulières de mise sur le marché et de distribution des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés chez les nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et les nourrissons*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/40202>

[47] Swissmedic, « Prise de mesures de sécurité suite à une stérilisation défectueuse de dispositifs médicaux par l'entreprise Steril Milano S.r.l. » Consulté le: 11 juillet 2023. [En ligne].

Disponible sur:
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/sicherheitsmassnahmen-wegen-mangelhafter-sterilisation.html>

[48] Food and Drug Administration, « Sterility Issues with Medical Devices Processed at Steril Milano Facilities - Letter to Industry », *FDA*, févr. 2021, Consulté le: 11 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/industry-medical-devices/sterility-issues-medical-devices-processed-steril-milano-facilities-letter-industry>

[49] Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, « Sésame, psyllium, épices et autres produits rappelés comprenant ces ingrédients ». Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/sesame-psyllium-epices-et-autres-produits-rappeles-comprenant-ces-ingredients>

[50] Finnish Food Authority, « Maximum residue levels for ethylene oxide ». Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ruokavirasto.fi/en/foodstuffs/food-sector/contaminants-and-residues/residues-of-plant-protection-products/legislation/maximum-residue-levels-for-ethylene-oxide/>

[51] « Rappel Consommateur - Détail Sorbet plein fruit à la framboise Eismann ». Consulté le: 2 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://rappel.conso.gouv.fr/fiche-rappel/6365/Interne>

[52] Bercy Infos, « Qu'est-ce que la responsabilité sociétale des entreprises (RSE) ? ». Consulté le: 18 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/entreprises/responsabilite-societale-entreprises-rse>

[53] A. Bouchilloux, « Quels sont les 7 piliers de la RSE ? » Consulté le: 18 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cali-rse.com/blog/7-piliers-de-la-rse>

[54] Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales, « Les mots clés de la RSE en santé ». Consulté le: 18 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2023/11/RSE.pdf>

[55] Organisation Mondiale de la Santé, « Changement climatique et santé ». Consulté le: 8 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>

[56] France Nation Verte, « Feuille de route - Planification écologique du système de santé », Ministère de la Santé et de la Prévention, déc. 2023. Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_pess.pdf

[57] *Article L229-25 du Code de l'environnement*. Consulté le: 21 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048246757

[58] BigMédia - Bpifrance, « Scope 1, 2 et 3 du bilan carbone : définition, périmètres, exemples ». Consulté le: 21 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://bigmedia.bpifrance.fr/nos-dossiers/scope-1-2-et-3-du-bilan-carbone-definition-perimetres-exemples>

[59] « Décret bilan des émissions de gaz à effet de serre (BEGES) », Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/decret-bilan-des-emissions-gaz-effet-serre-beges>

[60] *Article L2141-7-2 du Code de la commande publique*. Consulté le: 21 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048245350

[61] R. Bort, « Evaluation 2021 de la réglementation des bilans d'émissions de gaz à effet de serre. », 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://librairie.ademe.fr/changement-climatique-et-energie/5919-evaluation-2021-de-la-reglementation-des-bilans-d-emissions-de-gaz-a-effet-de-serre.html>

[62] « Scandale sanitaire chez Tetra Médical : “tous ces bébés n'ont rien demandé”, un fonds d'indemnisation bientôt saisi », *France 3 Auvergne-Rhône-Alpes*, 7 septembre 2023. Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/ardeche/video-gaz-cancerigene-chez-tetra-medical-tous-ces-bebes-n-ont-rien-demande-le-fonds-d-indemnisation-des-victimes-de-pesticides-bientot-saisi-2835338.html>

[63] « Tetra Médical : exposés à un gaz toxique, une centaine d'ex-salariés aux prud'hommes pour “préjudice d'anxiété” », *France 3 Auvergne-Rhône-Alpes*, 21 novembre 2023. Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/ardeche/exposes-a-un-gaz-toxique-une-centaine-d-ex-salaries-tetra-medical-aux-prud-hommes-pour-prejudice-d-anxiete-2876525.html>

[64] Union of Concerned Scientists, « Ethylene Oxide: Invisible Threat, Inequitable Impact ». Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://storymaps.arcgis.com/stories/c5e0665091804317b617f61c79ba09bd>

[65] N. Sadasivam, « California regulator fines manufacturer for knowingly exposing workers to toxic chemical », *Grist*, 30 mars 2023. Consulté le: 4 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://grist.org/regulation/carson-california-osha-ethylene-oxide-fine/>

[66] M. Koran, « It's a colorless, toxic gas. A US woman won \$363m after years of exposure », *The Guardian*, 26 novembre 2022. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/us-news/2022/nov/26/toxic-gas-us-woman-won-363m-exposure>

[67] *Décision d'exécution (UE) 2022/2427 de la Commission du 6 décembre 2022 établissant les conclusions sur les meilleures techniques disponibles (MTD) pour les systèmes communs de gestion et de traitement des gaz résiduels dans le secteur chimique, au titre de la directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil relative aux émissions industrielles [notifiée sous le numéro C(2022) 8788]*, vol. 318. 2022. Consulté le: 8 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2022/2427/oj/fra

[68] *Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution) (refonte)*. 2011. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj?locale=fr>

[69] MedTech Europe, « Ethylene Oxide - Information Note to the Medical Technology Industry - Clarifying the Regulatory Status of Ethylene Oxide and its Future Availability as a means to Sterilise Medical Devices ». 1 août 2023.

[70] Food and Drug Administration, « FDA Innovation Challenge 1: Identify New Sterilization Methods and Technologies », *FDA*, déc. 2019, Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/fda-innovation-challenge-1-identify-new-sterilization-methods-and-technologies>

[71] Food and Drug Administration, « FDA Innovation Challenge 2: Reduce Ethylene Oxide Emissions », *FDA*, nov. 2021, Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/fda-innovation-challenge-2-reduce-ethylene-oxide-emissions>

[72] Commission Européenne, « Retraitement des dispositifs médicaux ». Consulté le: 5 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/reprocessing-medical-devices_fr

[73] Europharmat et SF2S, « Avis conjoint d'EUROPHARMAT et de la SF2S à propos de l'expérimentation de retraitement des DM à usage unique prévue dans le PLFSS 2024. » 10 janvier 2024. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.europharmat.com/breves-actualites/6312-avis-conjoint-euro-pharmat-sf2s-experimentation-retraitement-des-dm-a-usage-unique>

[74] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, « Single-use medical devices: UK guidance on re-manufacturing ». juin 2016. Consulté le: 14 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a74c14240f0b619c865a2c1/Remanufacture_SUD_guidance.pdf

[75] Journal officiel de l'Union européenne, *RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2020/1207 DE LA COMMISSION du 19 août 2020 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les spécifications communes pour le retraitement des dispositifs à usage unique*. 2020. Consulté le: 20 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32020R1207>

[76] Europharmat, « Fiche explicative - Le retraitement des dispositifs médicaux à usage unique ». 21 août 2020. Consulté le: 20 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/breves-actualites/4769-fiche-explicative-sur-le-retraitement-des-dispositiifs-medicazux-a-usage-unique>

[77] European Health and Digital Executive Agency., Gesundheit Österreich GmbH., S&P Global., et Areté., « Study on the implementation of Article 17 of Regulation (EU) 2017/745 on medical devices on the EU market: final report. », Publications Office, LU, févr. 2024. Consulté le: 17 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2925/210943>

[78] *Article L5211-3-2 du Code de la santé publique*. Consulté le: 5 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630280/2023-11-29

[79] Air Liquide Medical Systems, « Dérogation temporaire relative à l'utilisation des ensembles expiratoires MONNAL EVA pour la gamme Monnal. » 31 mars 2020. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de>

securite/covid-19-ventilateur-accessoire-ensembles-expiratoires-monnal-eva-pour-la-gamme-monnal-air-liquide-medical-systems

[80] ANSM, « Avis du 17 avril 2020 portant sur la réutilisation des lames de laryngoscopes à usage unique (UU) dans le contexte de l'épidémie à COVID 19 ». 17 avril 2020. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/avis-du-17-avril-2020-portant-sur-la-reutilisation-des-lames-de-laryngoscopes-a-usage-unique-uu-dans-le-contexte-de-lepidemie-a-covid-19>

[81] Académies nationales de Médecine, Pharmacie et Chirurgie, « Avis inter-académique - Retraitement des dispositifs médicaux à usage unique aux fins de réutilisation », nov. 2023. Consulté le: 15 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/avis-inter-academique-retraitement-des-dispositifs-medicaux-a-usage-unique-aux-fins-de-reutilisation/>

[82] *Article 66 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024*. 2023. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000048668763

[83] P. Kujas, Y. Aujollet, et I. Schapira, « Retraitement des dispositifs médicaux à usage unique dans le cadre de la transition écologique du système de santé », juill. 2024. Consulté le: 23 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.igedd.developpement-durable.gouv.fr/retraitement-des-dispositifs-medicaux-a-usage-a3972.html>

[84] BfArM und RKI, « Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten », *Bundesgesundheitsbl.*, vol. 55, n° 10, p. 1244-1310, oct. 2012, doi: 10.1007/s00103-012-1548-6.

[85] *Article 8 du règlement MPBetreibV (Règlement sur les opérateurs de dispositifs médicaux)*. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/__8.html

[86] BfArM, « Medizinprodukte - Aufbereitung und Desinfektion ». Consulté le: 28 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/_FAQ/Sonstiges/faq-liste.html

[87] Nationalen Arbeitskreis zur Implementierung der MDR und IVDR, « Rapport du sous-groupe 7 (UG 7) au Groupe de travail national sur la mise en œuvre du MDR et de l'IVDR (NAKI) ». Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/NAKI/NAKI_02-05_Bericht_an_den_NAKI__UG7_.pdf

[88] Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, *Loi du 22/12/2020 relative aux dispositifs médicaux*. Moniteur Belge, 2020. Consulté le: 19 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://etaamb.openjustice.be/fr/loi-du-22-decembre-2020_n2021030071.html

[89] S. Calland, « Les dispositifs médicaux de l'accouchement par voie basse: usage unique ou réutilisable? », 2022. Consulté le: 21 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04087810>

[90] J.-M. Binot, « Accouchements : le CHU de Clermont-Ferrand revient aux DM réutilisables », *achat-logistique.info*. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://achat-logistique.info/durable/accouchements-le-chu-de-clermont-ferrand-revient-aux-dm-reutilisables/>

[91] F. Colin, « Le CHU de Nîmes passe aux lames laryngologiques réutilisables », *achat-logistique.info*, 16 mars 2023. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://achat-logistique.info/durable/le-chu-de-nimes-passe-aux-lames-laryngologiques-reutilisables/>

[92] Haut Conseil de la santé publique, « Avis relatif à l'actualisation des recommandations de stérilisation des biberons en établissements de santé », janv. 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=984>

RESUMÉ en français

La gestion des risques, partie essentielle de la documentation technique d'un dispositif médical, doit rendre compte de tous les dangers potentiels du produit et permet au fabricant légal de déterminer les mesures de maîtrise des risques les plus efficaces à mettre en place. Ainsi, pour la maîtrise du risque infectieux lors de l'utilisation, l'oxyde d'éthylène est l'agent de stérilisation le plus utilisé au niveau industriel pour les dispositifs médicaux grâce à son large spectre bactéricide, une excellente compatibilité avec les matériaux et sa bonne capacité de diffusion. Mais l'oxyde d'éthylène est également un cancérigène et mutagène pour l'homme et les résidus de stérilisation sur le dispositif peuvent exposer le patient à un danger non négligeable. Les limites acceptables sont de plus en plus strictes, en particulier pour les populations pédiatriques, ce qui fragilise la disponibilité des dispositifs sur le marché. Dans ce contexte, la recherche d'alternatives à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène s'est accentuée ces dernières années, comme le développement de nouveaux agents de stérilisation, le retraitement des dispositifs à usage unique ou bien un retour aux dispositifs à usage multiple.

Titre et résumé en Anglais : Risk management for medical devices: example of ethylene oxide, a far from sterile ground for discussion

Risk management is an essential part of the technical documentation of a medical device. It must account for all potential hazards of a product and enables the legal manufacturer to determine the most effective risk control measures to implement. In the case for the control of the infection risk during use, ethylene oxide is the most widely used sterilization agent at the industrial level for medical devices thanks to its broad bactericidal spectrum, excellent compatibility with materials and good diffusion capacity. However, ethylene oxide is also carcinogenic and mutagenic for humans and sterilization residues on the device can expose the patient to significant danger. Acceptable limits are increasingly strict, particularly for pediatric populations, which puts at risk the availability of devices on the market. In this context, the search for alternatives to ethylene oxide has increased in recent years, such as the development of new sterilization agents, the reprocessing of single-use devices or a return to multiple-use devices.

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLÉS : Gestion des risques, Dispositif médical, Oxyde d'éthylène, Stérilisation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers, 31062 TOULOUSE Cedex 9

Directrice de thèse : Dr. Castel-Molières, Marion