



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2024**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement  
le 29 mars 2024 à POITIERS  
par Madame **BETHANIS Constance**

Oxyde d'éthylène : Un regard critique sur son efficacité, sa toxicité et son intégration dans la stérilisation industrielle des dispositifs médicaux.

**Composition du jury :**

**Président** : Madame la Professeure PAGE Guylène

**Membres** : Monsieur CORNILLEAU DELAGARDE Marc-Antoine

**Directeur de thèse** : Madame MARIVINGT MOUNIR Cécile



## Résumé

La présente thèse a pour objectif l'étude de manière approfondie de l'utilisation de l'oxyde d'éthylène en tant qu'agent de stérilisation pour les dispositifs médicaux à usage unique. Le but principal est en effet de fournir un examen critique de l'efficacité de cette méthode, tout en évaluant les risques potentiels liés à la toxicité de l'oxyde d'éthylène et de ses résidus. En particulier, l'intégration industrielle de cette technique dans le processus de stérilisation des dispositifs médicaux mérite une vigilance particulière pour ses aspects pratiques et les défis qui y sont associés.

L'analyse de l'efficacité de la méthode de stérilisation repose sur la compatibilité du produit et de son emballage avec l'oxyde d'éthylène, sur les propriétés bactéricides, virucides, fongicides, sporicides de l'oxyde d'éthylène sur la charge microbiologique, mettant en lumière ses avantages et ses limites. La préoccupation majeure, qui est bien sûr la sécurité des patients et des travailleurs exposés, exige que l'on fixe les limites d'utilisation du dispositif pour préserver la santé des personnes.

Par ailleurs, la thèse examine les caractéristiques, les validations et les contrôles du procédé de stérilisation et de ses équipements afin de maintenir ses propriétés dans le contexte de la stérilisation des dispositifs médicaux en vigueur. Des recommandations sont formulées pour optimiser l'intégration de cette méthode tout en minimisant son impact sur l'environnement et en assurant la sécurité des travailleurs.

En conclusion, cette thèse offre une perspective complète et critique sur l'oxyde d'éthylène en tant que moyen de stérilisation, alliant une analyse approfondie de son efficacité et de sa toxicité avec une évaluation des aspects pratiques de son utilisation dans l'industrie médicale. Les résultats et les recommandations présentés visent à informer les professionnels de la santé sur les meilleures pratiques en matière de stérilisation des dispositifs médicaux, ce qui est fondamental.

Mots clés : oxyde d'éthylène, stérilisation des dispositifs médicaux, efficacité de la stérilisation, toxicité, intégration industrielle, compatibilité du produit et de son emballage, charge microbiologique, risques pour la santé, sécurité des patients, sécurité des travailleurs, impact environnemental, industrie médicale.



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2024**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement  
le 29 mars 2024 à POITIERS  
par **Madame BETHANIS Constance**

Oxyde d'éthylène : Un regard critique sur son efficacité, sa toxicité et son intégration dans la stérilisation industrielle des dispositifs médicaux.

**Composition du jury :**

**Président** : Madame la Professeure PAGE Guylène

**Membres** : Monsieur CORNILLEAU DELAGARDE Marc-Antoine

**Directeur de thèse** : Madame MARIVINGT MOUNIR Cécile,





## Liste des enseignants - Année universitaire 2022 – 2023

### SECTION PHARMACIE

#### **Professeurs des universités-praticiens hospitaliers**

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

#### **Professeurs des universités**

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

#### **Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers**

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

#### **Maîtres de conférences**

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)



- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

#### **Maîtres de conférences associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

#### **ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse de docteur en pharmacie. Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien, les conseils et les encouragements de nombreuses personnes exceptionnelles.

### **A Madame Cécile MARIVINGT MOUNIR, Directrice de thèse, Professeure de pharmacochimie de l'Université de Poitiers**

Je vous remercie le plus sincèrement du monde d'avoir pris de votre temps pour m'orienter, me conseiller, me relire, me corriger, me rassurer et j'en passe avec une bienveillance sans égal. Comme durant le stage de recherche à IC2MP, notre collaboration intellectuellement très stimulante a été pour moi d'une grande richesse lors de la rédaction de cette thèse.

### **A Madame Guylène PAGE, Présidente de thèse, Professeure de biologie cellulaire, bio thérapeutique à l'Université de Poitiers**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je me souviens avec plaisir de vos conférences portant sur la biologie cellulaire qui ont tant marqué ma PACES.

### **A Marc-Antoine CORNILLEAU DELAGARDE, Docteur en pharmacie**

Quel bel accomplissement de notre parcours académique de t'avoir toi, mon meilleur ami, dans mon jury de thèse. Ta générosité et ton soutien sont pour moi les marques de ton amour. Merci pour tes précieuses astuces, pour tous les moments inoubliables que l'on partage, et pour tous ceux qu'ils restent à venir.

### **Aux enseignants de la faculté de pharmacie de Poitiers et de l'école d'ingénieur des Mines d'Albi**

Merci de m'avoir inculqué votre savoir, de m'avoir transmis la rigueur exigée par la profession de pharmacien et la logique nécessaire pour associer les compétences du pharmacien et de l'ingénieur.

### **A Madame Sylvia LANDAU, Monsieur David LANDAU, Monsieur Samuel LANDAU et Monsieur Jacques LANDAU**

Merci de m'avoir donné ma chance, il y a deux ans déjà, de rejoindre votre équipe dans le Laboratoire Sylamed et de me faire confiance dans l'exercice de ma profession. Grâce à vous, j'ai pu acquérir de l'expérience, faire évoluer mes compétences et découvrir le domaine complexe de la stérilisation.

**A Aurélie HAMEL**, avec qui nous formons un binôme de qualité, **A Ghita OUZZANI**, pour ton entrain et ta gentillesse, **A Marie RABE** pour ta joie de vivre et ton grand cœur, **A Patricia CHMIELOWIEC**, mon pilier, ma bulle d'air frais, **A Nandy RAZANAMANIRAKA**, pour ta sincérité et ta bonté, **A Murielle PHIMPHRACHANH**, pour ta bienveillance et ta confiance, **A Caroline LEGER** pour ta franchise empreinte d'affection. Merci à **toute l'équipe de Sylamed** pour votre soutien, vos encouragements et votre confiance. Je suis heureuse de faire partie de cette belle équipe.



### **A Audrey**

Ton soutien si fort, ton écoute, et surtout, ta conviction en mes compétences, ont été des piliers essentiels qui ont illuminé chaque étape de cette aventure. Tu es celle qui me donne confiance et qui m'offre un réconfort inestimable dans les moments les plus complexes. Merci d'être mon amour, un trésor au-delà des mots.

### **A ma Maman et mon Papa**

Je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien inébranlable, votre implication dévouée et votre amour inconditionnel qui ont guidé ma vie et qui m'ont inculqué des valeurs profondes. Votre confiance et votre fierté sont ma source de motivation dans ma vie et l'a été tout au long de ce parcours académique.

### **A Emma, ma cousine, ma meilleure amie**

Tu es mon moteur, la source de ma joie de vivre. Nous avons créé une relation qui transcende les liens du sang, une amitié qui enrichit ma vie au-delà de toute mesure. Je sais que je peux compter sur toi, tout comme tu peux compter sur moi.

### **A ma Mamie et mon Papy**

Votre redoutable soutien, votre réconfort inébranlable et votre brillante expérience m'ont enrichi à chaque étape de ma vie et ont notamment conduit à la réussite de cette thèse. Je suis infiniment reconnaissante de pouvoir célébrer ce succès avec des grands-parents aussi exceptionnels.

### **A mes Sœurs, Anaïs et Amélie**

Votre sensibilité, votre tendresse et votre éveil aux réalités de la vie ont enrichi ma compréhension du monde et de sa nature.

### **A ma Cousine, Anne-Sarah**

Un immense merci, ma cousine adorée, pour ta maturité et tes conseils avisés me servant de boussole.

### **A Céline et Gilles**

Merci pour votre amour, vos encouragements et votre générosité qui ont contribué à ma réussite et à la personne que je suis devenue aujourd'hui.

### **A Gilles et Juliette**

Je suis heureuse de pouvoir compter sur vous et pour vous. Merci pour votre bienveillance source de réconfort et pour votre amour source d'inspiration.

### **A Virginie, A Angèle, A Diane, A Raphaël, A Eric**

Merci pour votre apport de joie de vivre et d'humour contagieux.

**A Marie V**, mon modèle de persévérance et de générosité, **A Rebecca**, mon binôme à la sagesse enfantine, **A Marie J**, ma complice perspicace, **A Perdoux**, mon protecteur tendre, **A Florian**, mon attentionné intransigeant, **A Clara**, mon avocate bien aimée, **A Victor**, mon conseiller en douceur, **A Joris**, mon rochelais émotif. Notre amitié est tissée de souvenirs et de complicités. Elle est solide à l'épreuve du temps, c'est elle qui me donne ma stabilité, merci à vous d'être des amis si précieux.

### **A Emilie et Aïda**

Mes partenaires de voyages et d'aventures. Votre soutien est un pilier essentiel à mon équilibre, apportant du réconfort, des idées farfelues et des moments de détente bien nécessaires.

**A Florian**, mon exigeant binôme de TP, **A Léa**, ma complice, **A Estelle**, **A Erol**, **A Inès**, de si belles rencontres faites durant ce cursus pharmaceutique. Nous avons enrichi et solidifié nos liens au fur et à mesure des années. Merci d'être mes soutiens.

**A Lola**, **A Marina**, **A Victor**, **A Nicolas**, **A Maéva**, **A Ilyes**, **A Dora**, **A Mika**, **A Vincent**, **A Thomas**, **A Anne**, **A Alexis**. Les épreuves que nous avons traversées ensemble restent gravées dans mon cœur. Chacun à votre manière vous m'avez fait grandir. Jamais je n'aurais pensé évoluer autant, tant personnellement et intellectuellement. Hâte de continuer nos escapades aux quatre coins du monde.



## Plan de thèse

Résumé.....	1
Liste des enseignants - Année universitaire 2022 – 2023.....	4
Remerciements .....	6
Plan de thèse .....	8
Liste des abréviations et lexique (1).....	10
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux.....	15
I. Introduction.....	16
A. Contexte et définition de la stérilisation des dispositifs médicaux .....	16
B. Prérequis à la stérilisation par oxyde d'éthylène.....	18
C. Importance de la stérilisation par oxyde d'éthylène .....	19
D. Objectifs de la thèse.....	20
II. Efficacité de la stérilisation par oxyde d'éthylène .....	22
A. Caractérisation de l'agent stérilisant .....	22
1. Prérequis sur l'oxyde d'éthylène.....	22
2. Efficacité de l'oxyde d'éthylène .....	22
B. Définition du produit et de son système de barrière stérile .....	23
1. Système d'emballage .....	23
2. Compatibilité des matériaux .....	24
3. Sécurité, qualité et performance du produit .....	25
C. Qualité microbiologique.....	26
1. Charge biologique initiale .....	26
2. Méthodes microbiologiques .....	27
3. Placement des indicateurs biologiques dans la charge de stérilisation .....	29
4. Adéquation de l'indicateur biologique (IB) .....	31
5. Contrôle de stérilité des dispositifs.....	32
III. Toxicité de la stérilisation par oxyde d'éthylène .....	34
A. Propriétés physiques et chimiques de l'oxyde d'éthylène .....	34
B. Toxicité des résidus d'oxyde d'éthylène .....	35
C. Toxicité des résidus de 2-chloroéthanol .....	37
D. Toxicité des résidus d'Ethylène glycol.....	38
E. Limites des résidus de stérilisation .....	40
F. Quantification des résidus de stérilisation.....	43
G. Devenir du rejet de l'oxyde d'éthylène.....	45
H. Hygiène, sécurité et environnement.....	46
IV. Intégration industrielle.....	50
A. Caractérisation du procédé et de l'équipement.....	50
1. Salles propres et environnements maîtrisés prérequis à la stérilisation.....	50



2.	Equipement nécessaire au procédé de stérilisation .....	50
3.	Phases du procédé de stérilisation .....	52
4.	Paramètres du procédé de stérilisation .....	55
5.	Equipements nécessaires au procédé de stérilisation .....	56
B.	Validation du procédé de stérilisation .....	57
1.	Qualification d'installation (QI) .....	58
2.	Qualification opérationnelle (QO).....	58
3.	Qualification de performance (QP) .....	59
4.	Revue et approbation de la validation .....	62
C.	Contrôle de routine et libération du produit après stérilisation .....	64
1.	Libération des produits en fonction de la présence ou de l'absence des courbes de dissipation .....	64
2.	Libération paramétrique .....	66
3.	Indicateurs chimiques .....	66
D.	Maintien de l'efficacité du procédé de stérilisation .....	67
1.	Surveillance du procédé .....	67
2.	Maintenance de l'équipement.....	67
3.	Requalification.....	67
4.	Evaluation des modifications .....	70
5.	Evaluation de l'équivalence de procédé et de produit .....	70
V.	Conclusion .....	74
VI.	Bibliographie .....	76
VII.	Annexes .....	83
A.	Fiche de données de sécurité (FDS) de l'oxyde d'éthylène .....	83
B.	CNTS – Sélection du produit représentatif d'une famille de produits pour dosage des résidus de stérilisation par l'oxyde d'éthylène – Compresses en non-tissé stériles .....	97
C.	INRS fiche toxicologique n°70 Oxyde d'éthylène.....	106
	Résumé.....	122
	SERMENT DE GALIEN.....	123



## Liste des abréviations et lexique (1)

Aération : partie du procédé de stérilisation durant laquelle la désorption de l'oxyde d'éthylène et/ou des produits de sa réaction du dispositif médical s'effectue jusqu'à l'obtention de niveaux prédéterminés.

AFNOR : Association française de normalisation

Agent stérilisant : entité physique ou chimique, ou combinaison d'entités, ayant une activité microbicide suffisante pour obtenir la stérilité dans des conditions spécifiées.

Amd : Amendement d'une norme

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Approche de surdestruction : méthode définissant un procédé de stérilisation qui atteint un niveau d'assurance de stérilité (NAS) maximal sensiblement inférieur à  $10^{-6}$  pour un produit.

Barrière microbienne : propriété d'un système de barrière stérile visant à réduire le plus possible le risque de pénétration des microorganismes.

CEF : Facteur d'exposition concomitant

Chambre : partie de l'équipement dans laquelle une charge de stérilisation est traitée.

Charge biologique / Biocharge : population de micro-organismes viables sur ou dans un produit et/ou système de barrière stérile (emballage primaire).

CMR : Cancérigène, mutagène et reprotoxique.

Contrôle de stérilité : essai effectué dans le cadre de la mise au point, de la validation ou de la requalification visant à déterminer la présence ou l'absence de micro-organismes viables sur un produit.

DGS : Direction générale de la santé

DEP : Dispositif d'épreuve du procédé : article conçu pour constituer une résistance définie à un procédé de stérilisation et destiné à évaluer l'efficacité du procédé.

Désorption : élimination de l'agent stérilisant de la chambre et de la charge de stérilisation à la fin de la phase d'exposition.

DM : Dispositif médical : instrument, appareil, équipement, machine, dispositif, implant, réactif destinés à une utilisation in vitro ou logiciel, matériel ou autre article similaire ou associé, dont le fabricant prévoit qu'il soit utilisé seul ou en association chez l'être humain pour une ou plusieurs fins médicales spécifiques suivantes :

- Diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure ;



- Étude, remplacement, modification ou entretien de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
- Entretien (artificiel) ou maintien de la vie ;
- Maîtrise de la conception ;
- Désinfection des dispositifs médicaux ;
- Communication d'informations par un examen in vitro de spécimens (prélèvements) provenant du corps humain ;

Et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

ECH : 2-chloroéthanol : composé chimique représenté par la formule  $C_2H_5ClO$ . Le 2-chloroéthanol est un liquide incolore, inflammable et irritant. Le nom d'usage retrouvé dans les normes internationales ISO est le chlorhydrate d'éthylène.

Essai de stérilité : opération technique spécifiée dans une pharmacopée, réalisée sur le produit après un procédé aseptique ou une exposition à un procédé de stérilisation.

Estimation d'une charge biologique : valeur obtenue en appliquant un facteur de correction au dénombrement d'une charge biologique.

EG : Ethylène glycol : composé chimique de la famille des glycols, représenté par la formule chimique  $C_2H_6O_2$ . Il s'agit d'un liquide incolore, inodore et au goût sucré. L'éthylène glycol est issu de la stérilisation et est toxique pour les humains et les animaux.

EPI : Equipement de protection individuelle

Extraction avec simulation d'utilisation : extraction par évaluation des taux résiduels acceptables pour le patient ou l'utilisateur, lors de l'utilisation de routine d'un dispositif par une méthode d'extraction à l'eau destinée à simuler l'utilisation du produit.

Extraction exhaustive : extraction nécessaire pour que la quantité d'oxyde d'éthylène ou de 2-chloroéthanol retrouvée dans une extraction ultérieure représente moins de 10% de celle détectée lors de la première extraction, ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation analytique significative des taux résiduels cumulés.

Famille de produits : groupe ou sous-groupe de produits caractérisés par des attributs similaires déterminés comme étant équivalents pour les besoins de l'évaluation et du traitement.

Facteur de correction d'une charge biologique : valeur numérique appliquée à un dénombrement viable pour compenser l'élimination incomplète des microorganismes d'un produit et/ou la défaillance de culture des microorganismes.

Fraction négative : méthode par fraction négative reposant sur l'exploitation des données de croissance / de non-croissance obtenues lors de l'essai de récupération effectué sur des micro-



organismes de référence après avoir été exposés à des intervalles fractionnaires au gaz d'oxyde d'éthylène.

Fraction positive : quotient dans lequel le nombre de contrôles positifs de stérilité figure au numérateur et le nombre de contrôles effectués au dénominateur.

HCFC : Hydro chlorofluorocarbones

HCSP : Haut conseil de la santé publique

IARC: International Agency for research on Cancer

IB : Indicateur biologique : système d'essai contenant des microorganismes viables, assurant une résistance définie à un procédé de stérilisation spécifié.

Indicateur chimique : système d'essai révélant un changement d'une ou plusieurs des variables prédéfinies d'un/de procédés, fondé sur un changement physique ou chimique dû à l'exposition au procédé.

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

Libération paramétrique : déclaration qu'un produit est stérile, sur la base d'enregistrements démontrant que les variables du procédé de stérilisation ont été délivrées dans les tolérances spécifiées.

NAS : Niveau d'assurance de stérilité : probabilité de présence d'un seul microorganisme viable sur un produit après la stérilisation.

OE : Oxyde d'éthylène : composé chimique représenté par la formule  $C_2H_4O$ . Il s'agit d'un gaz incolore, inflammable et toxique. Utilisé principalement comme agent de stérilisation pour les dispositifs médicaux et les produits pharmaceutiques, l'oxyde d'éthylène présente des propriétés antimicrobiennes efficaces. Son utilisation nécessite une manipulation prudente en raison de ses caractéristiques inflammables et de sa toxicité, et elle est réglementée en raison de ses effets potentiels sur la santé humaine et l'environnement.

PEF : Facteur d'exposition proportionnel

PPM : Partie par million

Préconditionnement : traitement d'un produit, avant son exposition au cycle de fonctionnement, pour obtenir des valeurs spécifiées de température, d'humidité relative et/ou d'autres variables de procédé.

Produit de référence : produit de santé ou mode opératoire utilisé pour représenter l'article le plus difficile à stériliser au sein d'une famille de produits ou d'une catégorie de traitement.

Qualification : activités effectuées pour démontrer que les équipements auxiliaires, l'équipement et les méthodes ou modes sont adaptés à l'usage prévu et fonctionnent correctement.



Scellage : résultat de l'assemblage de plusieurs surfaces d'emballage par fusion, pour former une barrière microbienne

Stérile : exempte de microorganismes viables.

Stratification : Fait référence à la séparation ou à la division d'une substance en différentes couches ou strates en fonction de ses composants. Cela peut se produire naturellement ou être provoqué intentionnellement dans le cadre d'une expérience ou d'un processus chimique.

SBS : Système de barrière stérile : emballage minimal qui réduit le plus possible le risque de pénétration des microorganismes et permet une présentation aseptique du contenu stérile au point d'utilisation.

Taux de létalité : expression quantifiée de l'inactivation par unité de temps à la température, T, exprimée en rapport à une température de référence,  $T_{réf}$ .

TCL : Limite de contact tolérable : exprimée en microgrammes par centimètre carré pour l'oxyde d'éthylène et en microgrammes par centimètre carré pour le 2-chloroéthanol. Les centimètres carrés représentent l'aire de surface de l'interface patient-dispositif.

QI : Qualification d'installation : Processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles les équipements ont été fournis et installés conformément à leurs spécifications.

QO : Qualification opérationnelle : Processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles l'équipement installé fonctionne dans les limites prédéterminées, dans la mesure où il est utilisé conformément à son mode opératoire.

QP : Qualification de performance : Processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles l'équipement, installé et utilisé conformément à son mode opératoire, fonctionne de façon constante conformément aux critères prédéterminés et qu'il donne par conséquent un produit conforme à ses spécifications.

UFC : Unité formant colonie : agrégation visible de microorganismes se développant à partir d'une ou de plusieurs cellules.

Validation : confirmation par des preuves objectives que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.

Vérification : confirmation par des preuves objectives que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

VLEP : valeurs limites d'exposition professionnelle



## Liste des figures

Figure 1: Inactivation des micro-organismes en fonction du temps .....	17
Figure 2: Chambre de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (8) .....	19
Figure 3 : Principales réactions nucléophiles de l'oxyde d'éthylène (13) .....	23
Figure 4 : Preuve que la résistance de la biocharge est inférieure à celle des IB du DEP (18) .....	27
Figure 5 : Différents types d'indicateurs biologiques utilisés (20) .....	30
Figure 6 : Compresse avec DEP interne .....	31
Figure 7 : Palette avec DEP externe .....	31
Figure 8 : Oxyde d'éthylène (22) .....	34
Figure 9 : Attaque nucléophile sur l'époxyde(23) .....	34
Figure 10 : Dangers de l'oxyde d'éthylène (24).....	35
Figure 11 : Formation du 2-chloroéthanol (13).....	37
Figure 12 : Dangers du 2-chloroéthanol (41) .....	38
Figure 13 : Formation de l'éthylène glycol (13) .....	38
Figure 14 : Métabolisme hépatique de l'éthylène glycol .....	38
Figure 15 : Danger de l'éthylène glycol (28).....	39
Figure 16 : Chambre de stérilisation (76).....	51
Figure 17 : Chambre de stérilisation avec palettes prêtes à subir le traitement (77) .....	52
Figure 18 : Cycle dans l'enceinte de stérilisation en fonction de la pression .....	53
Figure 19 : Validation de procédé .....	57
Figure 20 : Diagramme de chargement du stérilisateur avec localisation des DEP des IB .....	59
Figure 21 : Arbre de décision pour la requalification (9) .....	69



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Méthodes microbiologiques.....	29
Tableau 2 : Les propriétés physiques de l'oxyde d'éthylène (24) .....	34
Tableau 3 : Propriétés physiques du 2-chloroéthanol (39).....	37
Tableau 4 : Propriétés physiques de l'éthylène glycol (28).....	39
Tableau 5 : Catégories d'exposition .....	40
Tableau 6 : Limites maximales admissibles par DM pour un nouveau-né prématuré de 1 kg.....	41
Tableau 7 : Limites maximales admissibles par DM pour un adulte de 70 kg .....	42
Tableau 8 : Limites de contact tolérable .....	42
Tableau 9 : Méthodes d'extraction en fonction de la catégorie d'exposition .....	43
Tableau 10 : Méthodes d'extraction des résidus .....	44
Tableau 11 : Valeurs limites d'exposition professionnelle (53) .....	47
Tableau 12 : Paramètres du procédé de stérilisation .....	55
Tableau 13 : Eléments à examiner pour approuver la validation .....	63
Tableau 14 : Méthodes utilisées pour libérer un lot de produits stérilisés à l'oxyde d'éthylène .....	65
Tableau 15 : Conditions nécessitant la requalification .....	68



## I. Introduction

Cette thèse, portant sur la stérilisation par oxyde d'éthylène (OE), nous conduit à examiner d'abord ce qu'est la stérilisation et ce que sont les dispositifs médicaux. Il convient ensuite de préciser les prérequis à la méthode de stérilisation par oxyde d'éthylène puis de développer son importance et finalement d'évaluer son efficacité et ses limites ce qui est l'objectif central de la présente thèse.

### A. Contexte et définition de la stérilisation des dispositifs médicaux

Tout comme une préparation injectable doit être apyrogène, c'est-à-dire exempte de substances susceptibles de provoquer de la fièvre, un dispositif médical destiné à être en contact avec le système vasculaire, avec le tissu stérile ou avec le système nerveux central doit être stérile. Un dispositif médical (DM) est considéré comme stérile lorsqu'il est dépourvu de tout micro-organisme viable. Les normes européennes relatives aux dispositifs médicaux imposent, lorsqu'il est indispensable de garantir la stérilité d'un produit, une réduction maximale des risques de contamination microbiologique émanant de tous types de dispositifs médicaux, en utilisant les méthodes disponibles. Ceux fabriqués dans des conditions standardisées conformément aux exigences des systèmes de gestion de la qualité, selon la norme NF EN ISO 13485 : 2016, peuvent contenir des micro-organismes avant d'être stérilisés, bien que leur nombre soit extrêmement limité. (2) Ces dispositifs médicaux ne sont pas initialement stériles. L'objectif de la stérilisation est d'éliminer les contaminants microbiologiques, transformant ainsi des dispositifs médicaux non stériles en produits stériles.

Un dispositif médical est un instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article utilisé seul ou en association, y compris le logiciel prévu par le fabricant destiné spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques. Ce logiciel est nécessaire au bon fonctionnement du dispositif, considéré et prévu par le fabricant pour servir en effet chez l'Homme à des fins médicales. Les dispositifs médicaux sont conçus dans le but de prévenir, diagnostiquer, surveiller, atténuer ou traiter des maladies, blessures ou handicaps. Ils peuvent englober une large gamme d'articles, allant des simples bandages et seringues aux équipements complexes tels que les scanners, les prothèses, les pacemakers et les instruments chirurgicaux. Ils sont utilisés dans divers contextes médicaux, que ce soit dans les hôpitaux, les cabinets médicaux, les laboratoires ou même à domicile. (3) La mise sur le marché et la surveillance des dispositifs médicaux est régie par le règlement européen MDR745/2017. (4)

Selon la norme EN 556-1 : 2001, pour qu'un dispositif soit stérile, il faut que la probabilité qu'un micro-organisme viable soit présent dans ce dispositif soit inférieure ou égale à  $1.10^{-6}$ , c'est-à-dire à un Niveau d'assurance de stérilité (NAS) de  $10^{-6}$ . (5) Il est nécessaire d'avoir une charge biologique maîtrisée et stable, puisque l'obtention du NAS dépend de la capacité du procédé à réduire la contamination initiale du dispositif. L'effet de l'inactivation des cultures pures de microorganismes par des agents physiques et/ou chimiques utilisés pour stériliser les dispositifs médicaux peut être



illustré de manière optimale en établissant une relation exponentielle entre le nombre de micro-organismes survivants et l'intensité du traitement de stérilisation. Par exemple, lors de la stérilisation par oxyde d'éthylène, à température constante et autres paramètres constants, la destruction est exponentielle en fonction du temps.

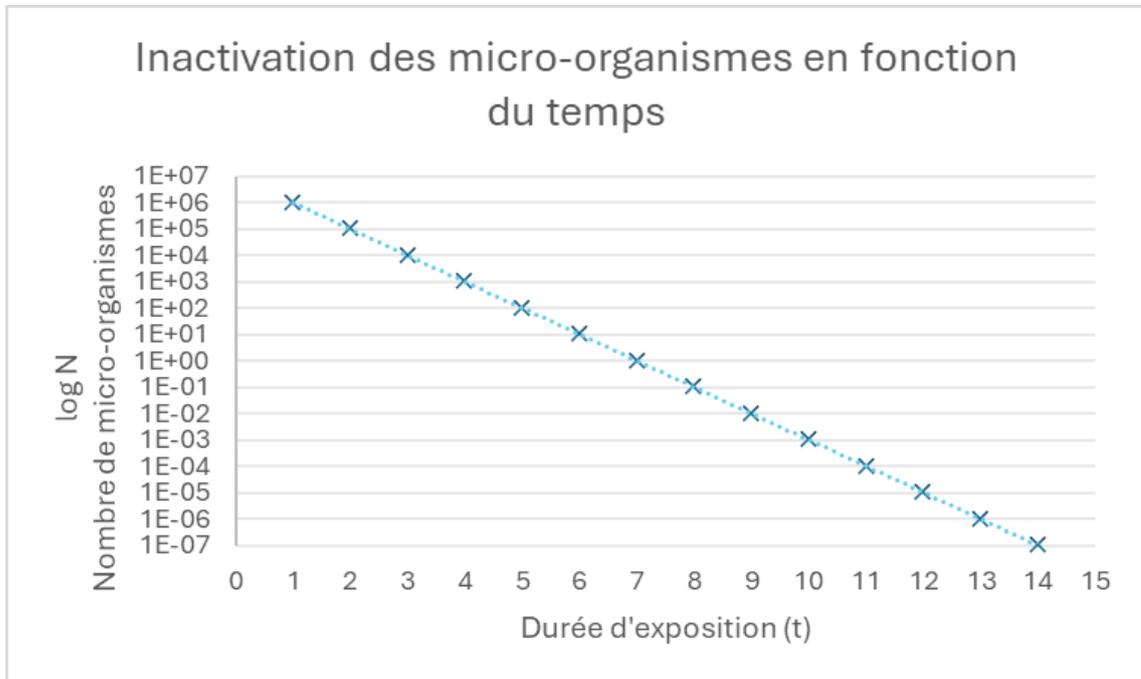


Figure 1: Inactivation des micro-organismes en fonction du temps

$$N = N_0 e^{-kt}$$

Où :

N = nombre de bactéries survivantes après un cycle de stérilisation,

N<sub>0</sub> = nombre initial de bactéries,

e = base des fonctions exponentielles,

k = constante de vitesse de la réaction,

t = temps d'exposition à l'agent stérilisant,

Valeur D<sub>T</sub> (temps de réduction décimale) = temps, à une température donnée, pour réduire la population d'un type de micro-organismes de 90% (soit de un log).

$$D_T = t_T / (\text{Log } N_0 - \text{Log } N)$$

Où :

t<sub>T</sub> = durée d'exposition,

N = nombre de bactéries survivantes après exposition,

N<sub>0</sub> = nombre initial de bactéries.



La valeur du temps de réduction décimal est spécifique à chaque espèce de microbologique et peut être évaluée expérimentalement par la méthode de la courbe de survie liée à l'énumération directe du nombre de microorganismes. La figure 1 ci-dessus illustre une courbe de survie qui se rapproche de 0 sans jamais l'atteindre. Dans l'exemple théorique de la figure 1, si la charge biologique initiale est égale à  $10^6$ , il faut  $t = 7$  minutes pour passer à 1 microorganisme et  $t = 13$  minutes pour atteindre l'état stérile.

Cette relation suggère inévitablement qu'il subsiste toujours une infime probabilité de survie pour un micro-organisme, quelle que soit l'ampleur du traitement appliqué. Cette probabilité de survie lors d'un traitement spécifique dépend du nombre et de la résistance des micro-organismes, ainsi que des conditions environnementales pendant le processus. Par conséquent, il est impossible de garantir la stérilité absolue d'un dispositif médical particulier au sein d'une population soumise à la stérilisation, et la stérilité de la population traitée doit être définie en termes de probabilité qu'un micro-organisme viable soit présent sur un dispositif médical.

La stérilisation est un procédé spécial dont les éléments de sortie ne peuvent être vérifiés par une surveillance ou mesure effectuées à posteriori. Avant leur utilisation, les processus de stérilisation doivent subir une validation, et leur performance nécessite d'être régulièrement vérifiée, tandis que l'équipement doit être maintenu en bon état de fonctionnement. Il est crucial de noter que l'exposition à un processus de stérilisation correctement validé et minutieusement contrôlé ne constitue pas le seul élément assurant que le produit est stérile et apte à l'usage prévu. Une attention particulière doit également être accordée à plusieurs facteurs, dont l'état microbiologique (biocharge) des matières premières et/ou des composants reçus, leur stockage ultérieur, ainsi que la maîtrise de l'environnement où le produit est fabriqué, assemblé et conditionné. En effet, la conception, la validation et le suivi régulier d'un processus de stérilisation englobent plusieurs activités distinctes mais interconnectées. Cela inclut des facteurs tels que l'étalonnage, la maintenance, la définition du produit, la spécification du procédé, la qualification de l'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de performance. (6)

## B. Prérequis à la stérilisation par oxyde d'éthylène

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène représente une méthode chimique largement employée dans les domaines pharmaceutique, médical et cosmétique pour assurer la stérilisation industrielle. Ce processus implique l'exposition des dispositifs médicaux au gaz d'oxyde d'éthylène dans une enceinte sous vide, tout en régulant de manière simultanée la concentration du gaz, la température, l'humidité relative et la durée d'exposition. La stérilisation à l'oxyde d'éthylène s'avère particulièrement adaptée pour les produits sensibles à la chaleur, étant reconnue comme la méthode de stérilisation la plus polyvalente en raison de son efficacité à des températures basses et de sa compatibilité générale avec diverses résines et catégories de produits. Cela inclut les produits à base de résine polymère, les dispositifs médicaux à usage unique, les kits de soins, les

plateaux chirurgicaux, ainsi que la stérilisation finale des dispositifs scellés associant un dispositif et des médicaments. (7)



Figure 2: Chambre de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (8)

La norme NF EN ISO 11135 : 2014 (9) énonce les exigences nécessaires pour démontrer l'efficacité microbicide adéquate du processus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, utilisé pour stériliser les dispositifs médicaux. En outre, la conformité à ces exigences garantit que les validations effectuées en accord avec cette norme internationale fourniront des produits répondant aux critères définis pour les produits stériles avec un niveau élevé de fiabilité.

Il est primordial de considérer la sécurité du patient en minimisant autant que possible l'exposition à l'oxyde d'éthylène et à ses dérivés au cours de l'utilisation normale. En plus du respect des taux de résidus du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, l'évaluation et les exigences des essais biologiques permettent de justifier la sécurité d'emploi d'un dispositif stérilisé par ce procédé. (10)

### C. Importance de la stérilisation par oxyde d'éthylène

Avoir un regard critique sur l'efficacité, la toxicité et la transposition industrielle de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux revêt une importance cruciale pour le pharmacien, le milieu de la santé et surtout, pour le bien-être des patients.

En premier lieu, l'efficacité de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène doit être évaluée de manière approfondie. Cette méthode est couramment utilisée pour éliminer les micro-organismes présents sur les dispositifs médicaux. En France, près de 85% des dispositifs à usage unique sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Il est donc essentiel de s'assurer qu'elle atteint les normes de stérilité requises pour garantir la sécurité des patients. (11)



En ce qui concerne la toxicité, l'oxyde d'éthylène est un agent cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR). Une évaluation critique de ses effets sur la santé humaine est absolument indispensable. Il est essentiel de minimiser les risques liés à l'exposition de ce gaz, tant pour les professionnels de la santé manipulant les dispositifs médicaux que pour les patients qui les utilisent.

La transposition industrielle de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène nécessite également une analyse approfondie. Les processus utilisés à grande échelle doivent être fiables et conformes aux normes de sécurité, tout en évitant toute altération indésirable des dispositifs médicaux.

Pour le pharmacien et le milieu de la santé en général, une approche critique envers la stérilisation par l'oxyde d'éthylène contribue à garantir la qualité des dispositifs médicaux utilisés dans les soins médicaux. Cela permet de maintenir des normes élevées en matière de sécurité des patients, tout en assurant que les professionnels de santé disposent d'outils fiables et sûrs.

En définitive, l'importance de cette évaluation critique a pour objectif la protection et la promotion du bien-être des patients. Elle donne l'assurance que les dispositifs médicaux, essentiels pour les diagnostics et les traitements, sont non seulement efficaces sur le plan clinique, mais aussi sûrs et conformes aux normes les plus rigoureuses en matière de santé.

## D. Objectifs de la thèse

L'objectif de ma thèse sur la stérilisation par oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux est donc de mener une analyse approfondie et critique de cette méthode de stérilisation. Elle vise à évaluer rigoureusement l'efficacité de cette technique pour éliminer les micro-organismes présents sur les dispositifs médicaux, assurant ainsi la sécurité des patients.

Cette thèse se penche également sur la question de la toxicité de l'oxyde d'éthylène, un agent CMR utilisé dans ce processus. Le but est bien-sûr de comprendre les implications de ce risque pour la santé humaine, tant pour les professionnels de santé manipulant les dispositifs médicaux, les professionnels exposés, que pour les patients qui les utilisent, et de proposer des mesures visant à minimiser ces risques associés.

En outre, l'analyse de la transposition industrielle de la stérilisation par oxyde d'éthylène est un élément clé de cette thèse. Elle se concentre sur la fiabilité et la répétabilité des processus et vise à garantir que les normes de sécurité sont maintenues tout en évitant toute altération indésirable des dispositifs médicaux au cours du traitement.

En définitive, l'objectif ultime de cette thèse est de contribuer à la compréhension critique de la stérilisation par oxyde d'éthylène en tant que méthode couramment utilisée. Elle aspire à fournir des informations précieuses pour les professionnels de santé, et l'industrie, afin d'améliorer la



sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux, tout en contribuant à l'évolution des pratiques de stérilisation dans le domaine médical.



## II. Efficacité de la stérilisation par oxyde d'éthylène

### A. Caractérisation de l'agent stérilisant

#### 1. Prérequis sur l'oxyde d'éthylène

L'agent stérilisant, l'oxyde d'éthylène, est un gaz très pénétrant capable de traverser la plupart des matériaux d'emballage et des polymères. Il se présente sous différentes compositions, notamment sous forme d'oxyde d'éthylène pur ou de mélanges de ce gaz avec du dioxyde de carbone ou de l'azote. L'oxyde d'éthylène pur est le stérilisant gazeux le plus couramment utilisé. Il est employé dans de nombreuses chambres de stérilisation dans les hôpitaux et notamment dans l'industrie. Les raisons de son utilisation sont principalement d'ordre économique, une fois le coût d'investissement des équipements remboursé. Si nécessaire, les problèmes potentiels d'inflammabilité et d'explosivité de l'oxyde d'éthylène peuvent être résolus en ajoutant un gaz inerte tel que l'azote à l'atmosphère de la chambre de stérilisation. Il est essentiel que les conditions de stockage de l'oxyde d'éthylène répondent aux recommandations du fabricant ainsi qu'aux réglementations en vigueur pour garantir sa conservation tout au long de sa durée de vie. Cela revêt une importance particulière lorsqu'il s'agit de mélanges de gaz préalablement combinés, où la stratification peut présenter des défis potentiels. (12)

#### 2. Efficacité de l'oxyde d'éthylène

La méthode de stérilisation utilise les propriétés bactéricides, virucides, fongicides, sporicides de l'oxyde d'éthylène mis au contact du dispositif médical dans une enceinte close, c'est-à-dire un stérilisateur. L'oxyde d'éthylène est actif contre tous les microorganismes connus sauf les prions. Il agit par réaction nucléophile avec les composants cellulaires des organismes conduisant à leur dénaturation. Cette dénaturation de l'ADN, de l'ARN et des protéines à l'intérieur des microorganismes se produit lorsque les groupements alkyl se lient aux groupes fonctionnels à hydrogène mobile des protéines (groupes thiol, carboxyle, amine, hydroxyéthyle) selon les équations chimiques illustrées Figure 3. Cette attaque nucléophile, qui implique le transfert irréversible d'un groupe éthyle ( $C_2H_5$ ), inhibe le métabolisme cellulaire et la capacité de reproduction, ce qui fait que les microorganismes ayant subi la réaction deviennent non viables et meurent. La majorité des dispositifs médicaux sont composés de matériaux qui ne présentent pas les groupements précédemment évoqués (-OH,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-SH$ ), par conséquent ils ne subissent pas de changements structurels similaires lorsqu'ils sont exposés à l'oxyde d'éthylène. Son mécanisme d'action explique son large spectre d'activité. (13)

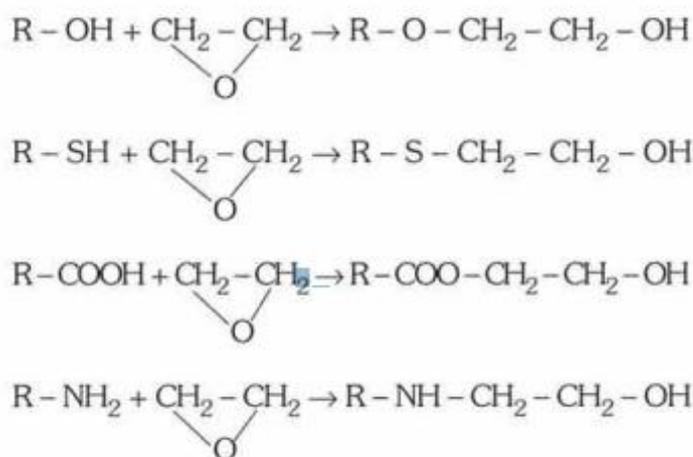


Figure 3 : Principales réactions nucléophiles de l'oxyde d'éthylène (13)

## B. Définition du produit et de son système de barrière stérile

### 1. Système d'emballage

Dans le cadre d'un dispositif médical, la définition du produit englobe le dispositif lui-même, le système de barrière stérile (SBS), les accessoires, le manuel d'instructions et tout élément fourni avec l'emballage. Cette définition inclut une description détaillée de l'usage prévu, des procédés de fabrication et de stérilisation, en considérant s'il est nouveau ou fait partie d'une famille existante pour le traitement à l'oxyde d'éthylène.

Les éléments à intégrer dans la définition comprennent les caractéristiques physiques, l'utilisation, la spécification d'usage unique ou réutilisable, les impacts sur le choix de la stérilisation, les matières premières, le niveau d'assurance de stérilité requis, les détails d'emballage conformes aux normes ISO 11607-1 et 11607-2, la configuration de la charge de stérilisation, la compatibilité avec l'oxyde d'éthylène, et les conditions associées au traitement. (14,15)

L'emballage complet du dispositif avec le conditionnement primaire, secondaire et tertiaire, crucial avant la stérilisation, doit maintenir le niveau de contamination initial et être perméable à l'agent stérilisant. Après stérilisation, le scellage du conditionnement primaire doit préserver la stérilité du dispositif jusqu'à l'utilisation tout en permettant une extraction stérile. L'emballage combine le système de barrière stérile et l'emballage de protection pour garantir l'intégrité du scellage pendant la stérilisation.

La conception d'un système d'emballage, conforme à la norme NF EN ISO 11607-1 : 2020, vise à garantir des performances efficaces et sûres. La norme, applicable aux fournisseurs, fabricants et établissements de santé, spécifie les exigences de conception des systèmes de barrière stérile et des emballages. (14) La norme NF EN ISO 11607-2 : 2020 traite, quant à elle, des procédés de formage, scellage et assemblage avec des exigences de validation. (15)



L'objectif du système d'emballage est la stérilisation, la protection physique, le maintien de la stérilité jusqu'à l'utilisation et la présentation aseptique. Un système d'emballage est en définitive une combinaison du système de barrière stérile et de l'emballage de protection. Le système de barrière stérile est l'emballage minimal qui empêche la pénétration des micro-organismes et permet la présentation aseptique du produit au point d'utilisation. L'emballage de protection est quant à lui conçu pour éviter tout dommage au système de barrière stérile et à son contenu depuis leur assemblage jusqu'au point d'utilisation. Pendant le processus de stérilisation, le système d'emballage doit résister aux conditions du procédé et demeurer intact afin de garantir la qualité du produit. Si l'intégrité du scellage est assurée, il empêche la pénétration de micro-organismes. Tout comme la stérilisation, l'emballage est un procédé spécial nécessitant d'être validé. Selon la norme NF EN ISO 11607-1 : 2020, des tests sont réalisés pour s'assurer que l'emballage des produits est bien scellé incluant des tests destructifs, par exemple l'ouverture de l'emballage. Il n'est donc pas possible de réaliser les tests pour tous les produits fabriqués... C'est pourquoi, une validation nécessite d'être réalisée. (14)

## 2. Compatibilité des matériaux

La stérilisation par oxyde d'éthylène fait appel à de multiples conditions dans le cadre du traitement de routine. Le produit et l'emballage doivent être conçus de manière à permettre l'élimination de l'air et la pénétration de la vapeur et de l'oxyde d'éthylène. Il convient de tenir compte des effets physiques et chimiques potentiels de ces conditions et de la formation de résidus. Au cours d'un processus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, les produits sont soumis à des contraintes environnementales telles que des variations de vide et de pression, des températures de l'ordre de 60°C et des variations d'humidité. Une teneur élevée en humidité et des changements de pression peuvent affecter la résistance du scellage de l'emballage et entraîner une perte d'intégrité. C'est pourquoi, la conception du produit doit garantir que la fonctionnalité et la sécurité ne sont pas compromises par l'exposition aux conditions de stérilisation par oxyde d'éthylène. Le produit peut également réagir à l'oxyde d'éthylène, aux gaz diluants utilisés ou aux deux.

L'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme procédé de stérilisation pour les produits de santé peut être limitée car, dû à sa tension de cycle, l'oxyde d'éthylène réagit facilement avec les espèces chimiques. Les durées relativement longues à des températures de 40 °C à 60 °C peuvent entraîner une certaine dégradation thermique, et les pressions négatives peuvent conduire à l'évaporation des composants qui ont des points d'ébullition bas.

L'oxyde d'éthylène est un stérilisant efficace pour la plupart des dispositifs médicaux. Son coût par dispositif stérilisé est relativement faible, une fois le coût d'investissement des équipements remboursé. Ses propriétés sont documentées et les utilisateurs compétents peuvent rapidement mettre au point et valider des cycles de stérilisation efficaces. Un cycle de stérilisation typique à l'oxyde d'éthylène est exécuté à des températures relativement basses, ce qui rend le processus



idéal pour la plupart des matériaux polymères qui seraient détruits par des températures plus élevées. De plus, il n'y a pas de radicaux libres susceptibles de dégrader les matériaux de manière significative comme c'est le cas pour la stérilisation par rayonnement. La plupart des dispositifs médicaux électroniques peuvent être traités avec succès par l'oxyde d'éthylène, alors qu'ils pourraient être détruits par d'autres procédés.

Même si la plupart des matériaux sont répertoriés comme compatibles avec l'oxyde d'éthylène, il incombe au concepteur de s'assurer que les matériaux et les emballages utilisés sont tous compatibles avec l'oxyde d'éthylène et aussi avec les paramètres physiques du cycle de stérilisation. En effet, il est possible que certains polymères, lorsqu'ils sont exposés à l'oxyde d'éthylène, réagissent légèrement, entraînant une augmentation ou une diminution des propriétés mécaniques. Des changements dans les propriétés des matériaux peuvent se produire dans un laps de temps très court ou prendre plusieurs mois. Le tableau de l'annexe B de l'AAMI TIR 17 : 2008 énumère divers matériaux et leur compatibilité générale avec la stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Les informations contenues dans ce tableau ne sont pas exhaustives. (16)

### 3. Sécurité, qualité et performance du produit

Le dispositif médical et son emballage doivent respecter les exigences de sécurité, qualité et performance après stérilisation en utilisant les paramètres de stérilisation et tolérances ayant le plus grand impact sur le produit et son conditionnement. Le choix du système d'emballage considère la perméabilité à l'oxyde d'éthylène. La conception doit faciliter la purge d'air, la pénétration de la chaleur, de l'humidité et de l'oxyde d'éthylène, tout en préservant l'étanchéité.

L'évaluation du système de barrière stérile concerne sa capacité à protéger le produit pendant le stockage et la distribution, à résister au processus de stérilisation, et à s'adapter aux contraintes spécifiques de l'oxyde d'éthylène. Les matériaux subissent des tests post-stérilisation pouvant varier d'un simple contrôle visuel à une série d'essais spécialisés conformément aux normes ISO 11607-1 et 11607-2 relatives aux emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal. (14,15)

La disposition de la charge de stérilisation dans le stérilisateur influe sur la distribution de la chaleur, de l'humidité, sur la pénétration de l'oxyde d'éthylène, et sur la désorption des résidus, c'est pourquoi, la configuration de la charge de stérilisation est cruciale. Le procédé de stérilisation doit être efficace aux endroits les plus difficiles à stériliser. Cette efficacité est contrôlée par des essais liés à la validation du procédé de stérilisation comme le dosage des résidus et les essais de stérilité des indicateurs biologiques (IB) qui sont notamment effectués sur la zone du stérilisateur considérée comme la plus difficile à stériliser.

La réduction des résidus liés à la stérilisation par oxyde d'éthylène nécessite une aération adéquate et le positionnement stratégique des échantillons de test. La compatibilité entre le produit et le processus de stérilisation est essentielle, tenant compte de divers facteurs tels que les conditions



atteignables, les procédés déjà utilisés, les spécifications liées au produit et les exigences spécifiques en termes de résidus.

L'établissement du procédé implique des essais microbiologiques pour déterminer la méthode de stérilisation la plus appropriée pour un dispositif médical spécifique. (9)

## C. Qualité microbiologique

### 1. Charge biologique initiale

Il est primordial que la qualité microbiologique et la propreté du produit avant la stérilisation soit maîtrisées et ne compromettent pas l'efficacité du procédé de stérilisation lors de la validation et en routine. En effet, l'obtention du niveau d'assurance de la stérilité (NAS) dépend de la capacité du procédé à réduire la biocharge et de la biocharge de départ, c'est-à-dire de la contamination initiale. C'est pourquoi, il est nécessaire que la biocharge soit maîtrisée et stable.

La "biocharge", charge biologique, définissant la population de microorganismes viables sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile, est utilisée dans divers contextes tels que la validation des procédés de stérilisation, la surveillance de routine de la fabrication, la vérification des matières premières, des composants, des emballages, l'évaluation de l'efficacité des procédés de nettoyage, et le suivi global de l'environnement.

La biocharge provient de diverses sources telles que les matières premières, la fabrication des composants, les procédés d'assemblage, l'environnement de fabrication, les conditions opératoires pour l'assemblage/fabrication (air comprimé, eau, lubrifiants), les procédés de nettoyage et le conditionnement des produits finis. Contrôler la biocharge nécessite une attention particulière de l'état microbiologique de ces sources.

L'estimation de la biocharge se fait par une méthode définie, car une énumération exacte n'est pas possible en raison de la diversité des conceptions et matériaux des produits de santé. De plus, il n'existe pas de méthode unique pour déterminer la biocharge dans toutes les situations, ni de technique unique pour extraire les microorganismes en vue de leur dénombrement, en raison de la variété des conceptions et des matériaux.

La norme NF EN ISO 11737-1:2018 établit les exigences pour la détermination de la biocharge, avec des recommandations annexes pour expliquer des méthodes jugées adaptées. (17)

Dans la validation du procédé de stérilisation des dispositifs médicaux, une opération consiste à exposer ces dispositifs à l'oxyde d'éthylène, avec une étendue de traitement réduite pour évaluer la résistance de la contamination microbienne naturelle par rapport à la résistance microbienne des indicateurs biologiques du dispositif d'épreuve du procédé. Les expositions réduites, c'est-à-dire



l'application d'un cycle sublétal ou d'un demi-cycle, sont suivies de contrôles de stérilité conformément à la norme NF EN ISO 11737-2:2020. Ces essais de stérilité servent à démontrer l'efficacité d'une dose stérilisante déterminée pour obtenir une suppression de la charge biologique naturelle du produit. Les résultats de l'exposition réduite fournissent un moyen de comparer la létalité en utilisant les données de survie des contrôles de la charge biologique naturelle et les données de survie des indicateurs biologiques présents sur le dispositif d'épreuve du procédé (DEP). Ces contrôles de stérilité sont effectués sur un produit soumis à une stérilisation réduite car si le produit avait été soumis à une stérilisation complète, aucune donnée microbiologique comparative n'aurait pu être obtenue. La résistance de la biocharge naturelle présente initialement dans le produit doit être inférieure à la charge biologique des indicateurs biologiques (IB) présents dans les DEP. Les indicateurs biologiques des dispositifs d'épreuve du procédé, illustrés figure 5, doivent être conçus pour avoir une résistance de charge biologique supérieure à celle de la charge biologique initiale des produits, ceci dans le but d'évaluer l'efficacité du procédé de stérilisation. En effet, en routine, ce sont les résultats des indicateurs biologiques du DEP qui servent à confirmer la stérilité du produit.

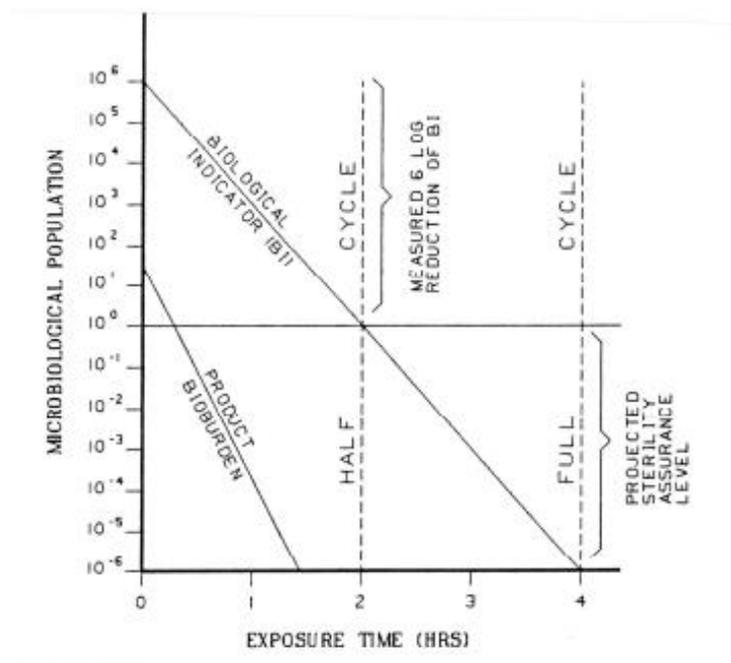


Figure 4 : Preuve que la résistance de la biocharge est inférieure à celle des IB du DEP (18)

## 2. Méthodes microbiologiques

Le taux d'inactivation microbiologique ou l'obtention du niveau d'assurance de stérilité (NAS) requis pour le cycle de stérilisation lors d'un essai microbiologique doit être déterminé à l'aide de l'une des méthodes suivantes : (9) (19)



<p align="center"><b><u>Approche de la charge biologique - Détermination du taux de létalité du procédé de stérilisation</u></b></p>	<p align="center"><b><u>Approche de surdestruction - Détermination conservatrice du taux de létalité du procédé de stérilisation</u></b></p>
<p>L'approche basée sur les indicateurs biologiques repose sur la combinaison de deux éléments essentiels.</p> <p>D'une part, elle s'appuie sur la connaissance de la résistance d'un indicateur biologique (IB) spécifique à un procédé de stérilisation donné.</p> <p>D'autre part, elle prend en considération la connaissance de la population de la charge biologique, ainsi que de sa résistance, pour établir les paramètres du procédé de stérilisation, notamment les temps d'exposition du cycle de stérilisation.</p> <p>Pour utiliser cette méthode de manière efficace, il est impératif de démontrer que les niveaux de la charge biologique du produit restent relativement constants dans le temps. De plus, il est essentiel de montrer que la résistance de la charge biologique est inférieure à la résistance de l'indicateur biologique choisi.</p> <p>La résistance des indicateurs biologiques du Dispositif d'Épreuve de Procédé (DEP) interne peut être évaluée en exécutant le cycle de stérilisation avec des temps d'exposition gradués. Cela peut également être réalisé en exposant des indicateurs biologiques de populations graduées à un seul cycle de stérilisation, avec un temps d'exposition fixe. La détermination du taux de létalité, effectuée en calculant la valeur de la vitesse d'inactivation, offre une indication cruciale lors de l'exposition au cycle de stérilisation. La connaissance du taux de létalité de l'indicateur biologique, de la population et de la résistance relative de la charge biologique naturelle permet ensuite d'établir le temps d'exposition pour prédire un</p>	<p>L'approche basée sur la surdestruction, overkill, repose sur l'inactivation de micro-organismes de référence. La surdestruction consiste à appliquer des conditions de stérilisation plus sévères que celles nécessaires pour détruire les micro-organismes les plus résistants attendus dans le produit à stériliser.</p> <p>Utilisation des approches suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Approche demi-cycle</u> : Trois confirmations consécutives produisant une inactivation totale des indicateurs biologiques (<math>&gt;10^6</math>) doivent être effectuées pour confirmer le temps d'exposition minimal. Le temps d'exposition spécifié en routine pour le procédé de stérilisation doit être au moins le double de cette durée minimale du demi-cycle.</li> <li>Un cycle partiel court, permettant de récupérer des indicateurs biologiques survivants, doit également être exécuté pour démontrer que la technique de récupération utilisée est adaptée aux indicateurs biologiques exposés à l'oxyde d'éthylène.</li> <li>- <u>Approche de calcul du cycle</u> : Les paramètres de traitement de routine sont conçus pour réduire le nombre de spores, qui sont des formes résistantes de micro-organismes, de <math>10^{12}</math> à 1. La réduction est mesurée de manière logarithmique pour indiquer une diminution significative du nombre initial de spores. Les paramètres de traitement de routine sont déterminés en utilisant des méthodes telles que le dénombrement direct, qui compte le nombre de micro-organismes présents, et/ou la méthode par fraction négative, qui mesure la</li> </ul>



<p>niveau d'assurance de stérilité (NAS) acceptable.</p> <p>Après l'exposition à l'oxyde d'éthylène, au cours de laquelle tous les autres paramètres restent constants, la létalité du procédé peut être déterminée par le dénombrement direct, la méthode par fraction négative, ou une combinaison de ces deux approches.</p> <p>La méthode par fraction négative repose sur l'exploitation des données de croissance / de non-croissance obtenues lors de l'essai de récupération effectué sur des micro-organismes de référence après stérilisation.</p>	<p>fraction de spores qui survit au processus de stérilisation.</p>
--	---

*Tableau 1 : Méthodes microbiologiques*

### 3. Placement des indicateurs biologiques dans la charge de stérilisation

Un dispositif d'épreuve de procédé (DEP) est un outil essentiel pour la validation et le contrôle des cycles de stérilisation, ainsi que pour tester l'efficacité des stérilisateur. Ces dispositifs sont spécialement conçus pour intégrer les indicateurs biologiques, offrant un emplacement représentatif et contraignant pour évaluer le procédé de stérilisation. La conception des DEP peut varier en fonction du type de procédé et du produit à tester, prenant en compte les paramètres qui influencent le processus de stérilisation. Les DEP peuvent être de type commercial sous forme de kits préfabriqués, également appelés « kits pour essai biologique ». L'emplacement et la configuration des DEP dans la charge de stérilisation des produits doivent représenter une épreuve équivalente ou supérieure à celle représentée par la charge de stérilisation de produits eux-mêmes.



### Indicateurs Biologiques pour le secteur de la Santé

**SmartWell®**  
Le système de surveillance Biologique Smart-Read EZTest® permet au laboratoire de donner des résultats de validation ou de libérer des produits stériles plus facilement et rapidement que jamais avec une vraie confirmation biologique. Ce système unique (incubateur-lecteur), utilise un véritable indicateur biologique (BI) - sans ajout d'enzyme ou d'intégrateur chimique - qui est incubé, évalué et documenté dans une seule opération automatisée.

**EZTest®/ProTest**  
EZTest/ProTest sont des indicateurs biologiques autonomes pour tester les procédés de stérilisation de charges solides à la vapeur, à l'oxyde d'éthylène ou au peroxyde d'hydrogène (sous forme plasma). Les indicateurs contiennent des spores bactériennes sur un support en papier filtre emballé dans un petit tube thermoplastique contenant un milieu de culture et un indicateur coloré.

**Test Packs**  
Les indicateurs biologiques Test Packs sont des dispositifs d'épreuve de procédé (PCD) préassemblés contenant un Indicateur Biologique et un intégrateur chimique de lecture instantanée qui permet de libérer immédiatement des charges solides et en cas d'urgence de libérer des implants.

**Bandelettes de Spores**  
MesaLabs propose une gamme complète de bandelettes de spores pour tester la stérilisation lors de différents processus tant pour le secteur de la santé que pour l'industrie. Les produits de Mesa sont fabriqués dans le respect des directives de la pharmacopée US et de la réglementation qualité de la FDA.

**Ampoule ProSpore / MagnaAmp**  
Les ampoules MagnaAmp et ProSpore sont des indicateurs biologiques autonomes disponibles pour la stérilisation à la vapeur, généralement de charges liquides. Les ampoules ProSpore ou MagnaAmp peuvent être immergées et sont donc idéales pour valider des cycles de stérilisation de liquides qui demandent plus de temps pour atteindre les conditions de température nécessaires à la stérilisation.

### Indicateurs Biologiques pour l'Industrie

**SterilAmp® II/ProAmp**  
SterilAmp/ProAmp sont des indicateurs biologiques autonomes et compacts pour contrôler la stérilisation à la vapeur (121 °C) de liquide en petit conditionnement. Ces indicateurs contiennent une formule particulière de milieu de culture qui devient jaune lorsque les spores poussent. Ils sont également disponibles avec la souche "S230" destinés au secteur industriel pour la stérilisation à basse température.

**SterilFlex®**  
SterilFlex™ est un indicateur biologique (BI) submersible sans verre conçu spécialement pour les fabrications pharmaceutiques et les fabricants de produits alimentaires traités thermiquement. Le SterilFlex (BI) est sûr, robuste et suffisamment petit pour être placé dans une boîte de conserve traitée à l'autoclave ou dans un système à flux continu. SterilFlex est également utilisé par les fabricants de lentilles de contact pour évaluer la létalité existante dans la poche thermoformée.

**Les Suspensions**  
Les Suspensions sont des aliquotes de nos souches primaires de spores (batch). Elles sont utilisées pour inoculer directement (et de ce fait tester) un matériau ou une solution avec une concentration connue de spores. La FDA exige que les fabricants de dispositifs médicaux et de produits pharmaceutiques testent leur production en inoculant directement à partir de spores leurs produits avant de les destiner à la vente.

**Usage Industriel /BI personnalisé**  
Les Indicateurs Biologiques standards (BI) sont faciles à utiliser et sont disponibles pour une utilisation Industrielle ou pour le secteur de la santé. Cependant, certaines situations de fabrication exigent un indicateur biologique modifié ou spécifique pour aider à valider le processus de stérilisation. Mesa propose une grande variété de supports spécifiques et de différentes tailles et peut même travailler avec vous pour créer un indicateur personnalisé idéal.

**Services à façon**

- Vérification des données d'étiquetage
- Développement de produits
- Vérification de la population
- Calcul de Valeur D et Z

**Indicateurs Chimiques - Indicateurs, Intégrateurs, Emulateurs, Test de Bowie-Dick**



Chemical Indicator Tapes    ProChem EXT    ProChem SSW    ProChem OK    ProChem SSI    Bowie-Dick Test Pack    Bowie-Dick Test Sheets

BIGlobal.Reva

Figure 5 : Différents types d'indicateurs biologiques utilisés (20)

Un DEP conçu pour intégrer les IB est avant tout un dispositif de test microbiologique fabriqué pour reproduire les caractéristiques physiques et biologiques d'un dispositif médical à stériliser. Il contient des IB, comme ceux présentés figure 14, permettant d'évaluer l'efficacité du procédé de stérilisation en mesurant la destruction des micro-organismes présents dans le dispositif d'épreuve.

Pour créer un DEP interne, l'épreuve microbiologique peut être introduite sur le produit soit directement, par l'application d'une suspension liquide de spores, soit indirectement, par le placement d'un support inoculé à l'intérieur de l'emballage ou sur la surface du produit. L'emballage doit jouer un rôle de barrière bactérienne, stoppant l'entrée des micro-organismes tout en permettant le passage de l'agent stérilisant pour détruire les micro-organismes internes.

Un DEP positionné à l'intérieur du produit, généralement dans les zones considérées comme les plus difficiles à stériliser, est qualifié de DEP interne, tandis qu'un DEP situé entre les boîtes d'expédition ou sur les surfaces extérieures de la charge de stérilisation servant de moniteur de la stérilisation est qualifié de DEP externe. Les DEP internes et externes peuvent être utilisés pour la libération de routine du produit. Les DEP externes sont généralement privilégiés car ils sont plus faciles à retirer une fois le processus de stérilisation achevé. (9)



Figure 6 : Compresse avec DEP interne



Figure 7 : Palette avec DEP externe

#### 4. Adéquation de l'indicateur biologique (IB)

Les approches ci-dessous sont utilisées pour montrer que l'IB est approprié :

❖ Approche 1 :

Cette méthode repose sur l'idée que la majorité des micro-organismes présents sur le dispositif médical ont une résistance inférieure aux IB du DEP. Cette approche est applicable lorsque la charge biologique du produit est stable et n'est pas connue pour contenir des micro-organismes hautement résistants. Dans cette approche, les données de tendance correspondantes doivent être disponibles pour démontrer la stabilité de la charge biologique en termes de nombre et de types de micro-organismes.

❖ Approche 2 :

Cette approche implique l'utilisation d'un test de stérilité du produit et du DEP avec un cycle partiel. Les résultats servent de base de comparaison de la létalité en s'appuyant sur les données de survie des microorganismes aux tests de stérilité effectués sur le produit et sur le DEP. Le but est d'obtenir une décroissance de la charge biologique initiale du produit et de recueillir des indicateurs biologiques survivants du dispositif d'épreuve du procédé (DEP).

❖ Approche 3 :

Cette approche est applicable dans les cas où :

- La charge biologique du dispositif médical a une résistance supérieure à celle de l'indicateur biologique utilisé dans le DEP,
- La charge biologique du produit contient des micro-organismes extrêmement résistants,
- L'indicateur biologique utilisé dans le DEP présente une population de micro-organismes inférieure.



Dans cette troisième approche, l'épreuve de létalité de la charge biologique peut être basée sur des méthodes de dénombrement direct et/ou des méthodes par fraction négative.

Si la charge biologique du produit semble surpasser celle du DEP (par exemple, si le DEP n'est pas adapté), plusieurs actions peuvent être envisagées :

- Choisir un IB pour le DEP présentant une population et/ou une résistance plus élevée,
- Prétraiter le produit avant la stérilisation pour réduire la quantité de charge biologique,
- Evaluer le produit, le processus, ou les deux, pour déterminer comment réduire la quantité ou la résistance de la charge biologique (par exemple, en modifiant les matières premières ou le processus de fabrication, en améliorant l'environnement de fabrication, ou en modifiant la structure du produit),
- Développer un nouveau DEP.

En cas de modification, il est essentiel de vérifier son efficacité. (9)

Il peut être judicieux de comparer les DEP internes et externes pour évaluer la résistance des indicateurs biologiques à l'oxyde d'éthylène, pour garantir une évaluation fiable de la performance du procédé de stérilisation. L'objectif est de s'assurer que les indicateurs biologiques réagissent de manière similaire à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène par rapport à la charge biologique réelle sur les produits médicaux à stériliser. La démonstration de la résistance comparable des indicateurs biologiques repose sur la comparaison des résultats de stérilisation entre les dispositifs d'épreuve externes et internes. Si les dispositifs d'épreuve internes, représentant des conditions supposément plus difficiles, atteignent un niveau de stérilité comparable à celui des dispositifs externes, cela suggère que les indicateurs biologiques sont sensibles à l'oxyde d'éthylène et donc adéquats pour une évaluation fiable de la performance du procédé de stérilisation. (17,21)

## 5. Contrôle de stérilité des dispositifs

La norme NF EN ISO 11737-2 :2020 spécifie les critères généraux pour les essais de stérilité des dispositifs médicaux qui ont été exposés à un traitement de stérilisation par un agent stérilisant. Le traitement stérilisant est d'une plus faible ampleur que celui qu'il est prévu d'utiliser dans le procédé de stérilisation de routine.

Les contrôles de stérilité peuvent par exemple être réalisés pour vérifier que les exigences de stérilité d'un produit sont assurées après exposition à un processus de stérilisation ou lors de la validation de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, pour prouver la relation entre l'IB et la charge biologique naturelle des produits. Selon les exigences de la norme NF EN ISO 11737-2 : 2020, en fonction des caractéristiques des produits, les tests de stérilité peuvent être effectués à l'aide des techniques par filtration sur membrane, par immersion directe (inoculation) ou par élimination des microorganismes du produit.



Des échantillons représentatifs du dispositif médical sont prélevés après le processus de stérilisation. Ils peuvent être extraits à différents endroits du stérilisateur pour garantir une représentation adéquate de la charge et même aux endroits les plus difficiles à stériliser. Les échantillons sont soumis à des méthodes de culture microbiologique pendant plusieurs jours pour permettre la croissance de micro-organismes éventuellement présents. Ces méthodes peuvent inclure l'utilisation de milieux de culture spécifiques et des conditions environnementales appropriées. Après la période de culture, le nombre de colonies de micro-organismes est compté. Un faible nombre de colonies, voire l'absence totale, indique que le dispositif est conforme aux critères de stérilité. Les résultats du comptage des colonies sont comparés à des critères de réussite prédéfinis pour répondre au niveau d'assurance de la stérilité (NAS)  $10^{-6}$ . (21)

En définitive, la stérilisation par oxyde d'éthylène est une méthode fiable pour assurer une efficacité microbiologique élevée. L'oxyde d'éthylène, en tant que gaz stérilisant, présente une capacité de pénétration et compatibilité exceptionnelle, atteignant efficacement les surfaces difficiles d'accès, les emballages et les recoins des dispositifs médicaux. Cette propriété en fait une méthode adaptée pour stériliser des dispositifs complexes et de composition variée. Le processus de stérilisation par oxyde d'éthylène altère les protéines des micro-organismes, inhibant ainsi leur capacité à se reproduire. Cela conduit à l'élimination des bactéries, des virus et d'autres formes de vie microbiennes présentes sur les dispositifs médicaux, assurant ainsi leur stérilité.

Il convient de noter qu'une aération post-stérilisation est nécessaire pour éliminer les résidus d'oxyde d'éthylène, car ces résidus sont toxiques pour les patients s'ils ne sont pas correctement éliminés. Ces préoccupations liées à la sécurité des patients et aussi à l'environnement sont développées ci-après.

### III. Toxicité de la stérilisation par oxyde d'éthylène

#### A. Propriétés physiques et chimiques de l'oxyde d'éthylène

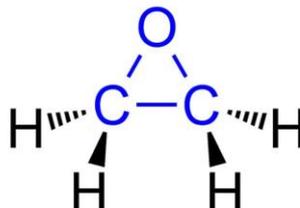


Figure 8 : Oxyde d'éthylène (22)

L'oxyde d'éthylène, aussi 1,2-Epoxyéthane, est le plus simple des époxydes. Sa structure cyclique lui confère un pouvoir réactif très élevé lié à la tension de son cycle. L'oxyde d'éthylène peut exercer ses propriétés réactives vis-à-vis de tous les tissus vivants et est adsorbé par la plupart des matières plastiques d'où un risque important de toxicité pour le personnel et les utilisateurs.

Selon les normes ISO, la réaction de l'oxyde d'éthylène sur l'ADN, l'ARN et sur les protéines à l'intérieur des microorganismes est une réaction dite d'alkylation. Or, cette dénomination de réaction d'alkylation est abusive puisqu'il s'agit davantage d'une attaque nucléophile sur le groupement CH<sub>2</sub> qui ouvre le cycle de l'époxyde. En effet, l'époxyde est un électrophile qui réagit avec un nucléophile au niveau des carbones, sites déficitaires en électrons. Par exemple, la figure ci-dessous détaille l'attaque nucléophile sur l'époxyde pour former un aminoalcool.

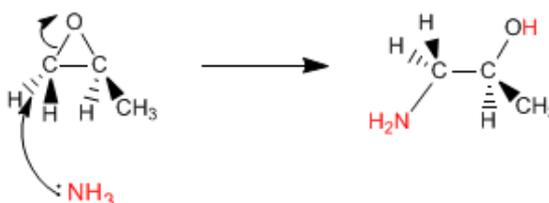


Figure 9 : Attaque nucléophile sur l'époxyde(23)

Propriétés physiques	Valeurs
Formule chimique	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O
Masse molaire	44,06
Point de fusion	-112°C
Point d'ébullition	10,6°C
Densité du gaz	1,49
Tension de vapeur	1,45 Bar à 20°C et 3,80 Bar à 50°C
Conductivité électrique	106 pS/m
Limites d'explosivité dans l'air	2,7 – 100 vol %

Tableau 2 : Les propriétés physiques de l'oxyde d'éthylène (24)



L'oxyde d'éthylène est un gaz toxique, inflammable dans l'air et explosif, qui nécessite une manipulation et une utilisation extrêmement prudentes. La fiche de données de sécurité de l'oxyde d'éthylène en annexe A présente les caractéristiques et les dangers du gaz. Les limites explosives se situent entre 2,7% et 100% d'oxyde d'éthylène par volume dans l'air. Afin de minimiser le risque d'explosion, il est essentiel de réaliser les cycles de stérilisation à l'oxyde d'éthylène dans la partie non inflammable tout au long du processus. Cela implique la purge de l'air de la chambre avant l'introduction de l'oxyde d'éthylène gazeux. Pour les procédés utilisant de l'oxyde d'éthylène pur (100%), cette purge peut être obtenue en créant un vide significatif ou en appliquant plusieurs vides partiels, chacun suivi de l'injection d'un gaz inerte, comme de l'azote. Cette procédure élimine l'air de la chambre, permettant une injection sécurisée de l'oxyde d'éthylène gazeux.

À la fin de l'exposition à l'oxyde d'éthylène gazeux, il est impératif de purger le gaz jusqu'à ce que son niveau descende en dessous de la limite explosive de 2,7%. Cela se fait par l'application de plusieurs dépressions après le cycle, chaque dépression étant suivie d'une injection d'azote. L'utilisation de mélanges stérilisants non inflammables augmente la sécurité en réduisant le risque d'incendie ou d'explosion. Ces mélanges résultent de la combinaison d'oxyde d'éthylène hautement inflammable avec un ou plusieurs gaz inertes. (24)

## B. Toxicité des résidus d'oxyde d'éthylène



**OXYDE D'ÉTHYLÈNE**

**Danger**

- H220 - Gaz extrêmement inflammable
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- H331 - Toxique par inhalation
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H360Fd - Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
200-849-9

Figure 10 : Dangers de l'oxyde d'éthylène (24)

Pour déterminer la pertinence de l'utilisation de l'oxyde d'éthylène dans la stérilisation des dispositifs médicaux, il est essentiel de garantir que les niveaux de résidus d'oxyde d'éthylène et le niveau de ses produits de dégradation, le 2-chloroéthanol (ECH) et l'éthylène glycol (EG), présentent un risque minimal pour le patient lors d'une stérilisation en routine du produit. En effet, il est crucial



de considérer la sécurité du patient en minimisant autant que possible l'exposition à l'oxyde d'éthylène et à ses principaux produits de dégradation lors de l'utilisation. (9)

L'oxyde d'éthylène est un gaz inflammable à haut potentiel explosif, ayant des propriétés irritantes pour les surfaces corporelles. Il a été identifié comme mutagène dans de nombreuses situations et présente des caractéristiques fœtotoxiques et tératogènes. En 1994, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a reclassé l'oxyde d'éthylène dans la catégorie des agents cancérigènes humains (Classe 1), principalement en raison de son mécanisme d'action. (25)

L'oxyde d'éthylène est également classé carcinogène de catégorie 1B et mutagène 1B selon le règlement européen N° 1272/2008 du 16/12/2008 (règlement dit « CLP ») relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges et remplaçant la directive européenne 67/548/CEE. (26)

Selon l'étude et l'évaluation de l'IARC, menée par 25 chercheurs de 8 pays différents, l'oxyde d'éthylène est classé comme cancérigène pour l'Homme en tenant compte des effets suivants :

- Agent alkylant qui réagit directement avec l'ADN,
- Induit une augmentation liée à la dose de la quantité de produits d'addition de l'hémoglobine chez l'Homme et les rongeurs,
- Induit des adduits de l'ADN chez les rongeurs,
- Agit systématiquement comme mutagène et clastogène à tous les niveaux phylogénétiques,
- Induit des translocations héréditaires dans les cellules germinales des rongeurs,
- Induit une augmentation liée à la dose de la fréquence des échanges de chromatide-sœurs, des aberrations chromosomiques et de la formation de micronoyaux dans les lymphocytes des travailleurs exposés.
- Associés à un risque accru de cancer chez l'Homme. (25)

Les conséquences liées à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène incluent des irritations, des dommages aux organes, des risques de mutations génétiques et de cancer chez les humains et les animaux, ainsi que des impacts sur la reproduction chez les animaux. Les dérivés de l'oxyde d'éthylène, le 2-chloroéthanol et l'éthylène glycol ont des effets néfastes similaires. (24,27,28)

En novembre 2011, un scandale sanitaire fait jour avec en gros titre « Biberons toxiques » publié par divers médias dont L'Observateur, Europe 1, Libération, LaDépêche, Le Figaro, Le Monde. Selon l'enquête du Nouvel observateur, après 10 ans de bataille, Madame Suzanne de Bégon, ancienne ingénieure commerciale chez IBM et reconnue pour son biberon jetable révolutionnaire, a enfin réussi à atteindre son but : « bannir l'utilisation illégale de l'oxyde d'éthylène pour stériliser les tétines ». En effet, la stérilisation par oxyde d'éthylène est interdite pour les matériaux au contact des denrées alimentaires. Les biberons, tétines et tétères ont alors été retirés du marché dans les plus brefs délais. (29–35)



Suite à ce scandale, l'investigation a été poussée par plusieurs organisations françaises, telles que le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), l'Inspection générale des affaires sociales, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES). De plus, le HCSP a été saisi par la Direction Générale de la Santé (DGS) en date du 9 août 2019 afin d'actualiser les recommandations relatives à la stérilisation des biberons destinés aux nouveaux-nés et nourrissons hospitaliers. A la suite de son enquête le HCSP recommande de ne pas utiliser de biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène, de ne pas recourir à la stérilisation quelle qu'elle soit pour traiter les biberons et/ou tétines. En effet, utiliser des biberons bactériologiquement propres et à usage unique en respectant les mesures d'hygiène validées institutionnellement suffit. (36,37)

### C. Toxicité des résidus de 2-chloroéthanol

Deux résidus toxiques liés à la transformation de l'oxyde d'éthylène peuvent se retrouver dans les dispositifs médicaux, le 2-chloroéthanol et l'éthylène glycol.

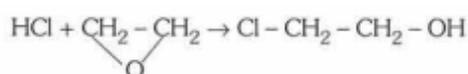


Figure 11 : Formation du 2-chloroéthanol (13)

Le 2-chloroéthanol est produit par réaction entre l'oxyde d'éthylène avec les ions de chlore présents, par exemple dans les matériaux d'emballage en PVC. Dans les réactions de transformation de l'oxyde d'éthylène, l'ion chlore intervient notamment pour faciliter l'ouverture du cycle époxyde dont la tension de cycle est forte. (38)

Quand la transformation de l'oxyde d'éthylène en 2-chloroéthanol est possible, deux dispositifs médicaux semblables conçus en matériaux différents sont susceptibles de présenter des profils résiduels très divergents. Par exemple, les matériaux contenant une source d'ions chlorure libres présentent une grande variation de la concentration de 2-chloroéthanol formé. (11)

Propriétés physiques	Valeurs
<b>Formule chimique</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ClO
<b>Masse molaire</b>	80,51 g/mol
<b>Point de fusion</b>	-63°C
<b>Point d'ébullition</b>	129°C
<b>Densité du gaz</b>	1,2
<b>Limites d'explosibilité dans l'air</b>	5 – 16 vol %

Tableau 3 : Propriétés physiques du 2-chloroéthanol (39)

Le 2-chloroéthanol est un liquide inflammable, irritant pour les surfaces corporelles et les muqueuses. Ce liquide présente une toxicité aiguë et est rapidement absorbé en quantité toxique



par la peau. Il possède un potentiel mutagène relativement faible, avec des indications de quelques effets fœtotoxiques et tératogènes. Des lésions peuvent survenir dans divers organes tels que les poumons, les reins, le système nerveux central et le système cardio-vasculaire. Aucun effet n'a été observé dans les études de carcinogénèse chez l'animal. (40)



Mention d'avertissement

Danger

Mentions de danger

H226 - Liquide et vapeurs inflammables

H300 + H310 + H330 - Mortel par ingestion, par contact cutané ou par inhalation

Figure 12 : Dangers du 2-chloroéthanol (41)

## D. Toxicité des résidus d'Éthylène glycol

Dans les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène, outre la présence des résidus d'oxyde d'éthylène et des résidus de 2-chloroéthanol, le produit de l'hydrolyse de l'oxyde d'éthylène se forme également, il s'appelle éthylène glycol (EG). (13)

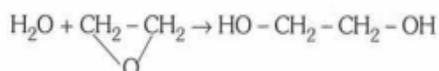


Figure 13 : Formation de l'éthylène glycol (13)

Dans le cas de dispositifs en contact avec le sang, la présence excessive d'EG résiduel induit une hémolyse. L'éthylène glycol constitue une préoccupation toxicologique importante dans la pratique médicale en raison de son métabolisme, illustré figure 13.

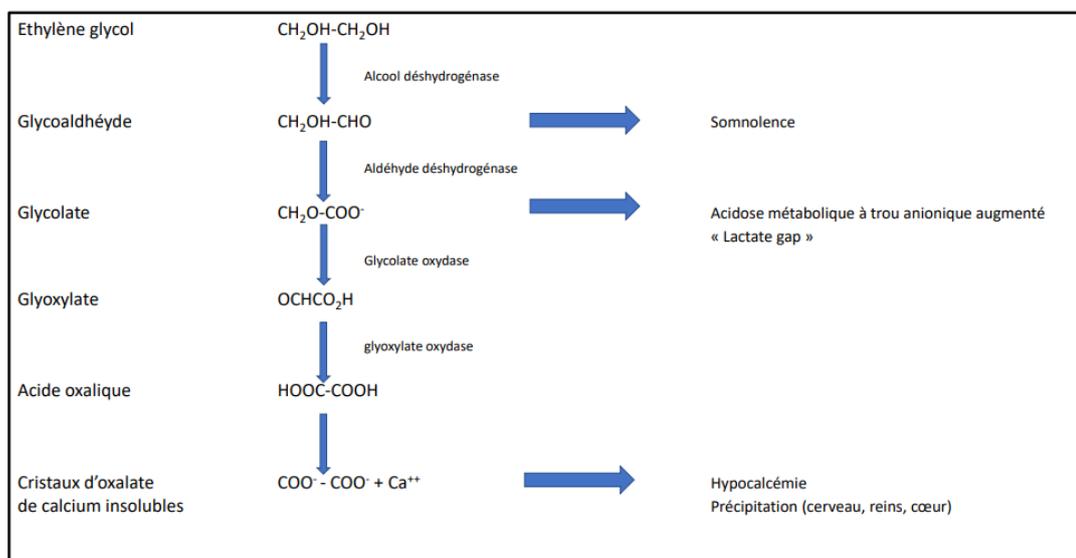


Figure 14 : Métabolisme hépatique de l'éthylène glycol



L'intoxication par l'éthylène glycol reste rare, avec une centaine de cas rapportés chaque année en France, notamment dus à l'absorption accrue d'oxalate ou de l'un de ses précurseurs. L'oxalate est un produit du métabolisme hépatique. Lorsqu'il est présent en excès dans le sang, les urines ou les tissus, l'oxalate se lie au calcium et forme des cristaux d'oxalate de calcium insolubles qui s'agrègent et précipitent. L'accumulation de ces dépôts cristallins dans les tissus et notamment au niveau rénal, myocardique et cérébral peut être responsable de dysfonctions d'organes telles que l'insuffisance rénale, l'arythmie cardiaque, les troubles neurologiques ainsi que des phénomènes ischémiques et hémorragiques. (42)

L'éthylène glycol est omniprésent puisqu'il est utilisé dans diverses applications courantes, dans les antigels, les liquides de frein, les liquides de refroidissement, la cellophane, les encres, les fibres de polyester, les cires synthétiques...

Propriétés physiques	Valeurs
<b>Formule chimique</b>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
<b>Masse molaire</b>	62,1 g/mol
<b>Point de fusion</b>	-13°C
<b>Point d'ébullition</b>	197°C
<b>Densité du gaz</b>	1,11
<b>Limites d'explosibilité dans l'air</b>	3,2 – 15,3 vol %

Tableau 4 : Propriétés physiques de l'éthylène glycol (28)

L'éthylène glycol est un liquide hygroscopique, incolore et sirupeux qui est stable à température ambiante. Même s'il est volatil, son point d'ébullition élevé, 197°C, retarde les chances de son élimination par aération par rapport à l'oxyde d'éthylène. L'éthylène glycol est bien absorbé par voies orale et par inhalation, et plus lentement par voie cutanée. Il est largement distribué dans l'organisme. (43)



#### Attention

- H302 - Nocif en cas d'ingestion

Figure 15 : Danger de l'éthylène glycol (28)

L'éthylène glycol ne présente pas de caractéristiques génotoxiques, ni aucun risque démontré de provoquer un cancer dans les études sur les animaux, et n'est pas classé comme carcinogène. (28) En raison de ces constatations, la norme NF EN ISO 10993-7 : 2008 / Amendement 1 :2022, établie



qu'aucune limite d'exposition n'est fixée pour l'éthylène glycol, car l'évaluation des risques a indiqué que lorsque les résidus d'oxyde d'éthylène sont contrôlés, il est peu probable que des résidus biologiquement importants d'EG soient présents. (44)

## E. Limites des résidus de stérilisation

Des limites spécifiques pour l'oxyde d'éthylène et le 2-chloroéthanol (ECH) sont définies par les instructions émises par l'ANSM et par la norme NF NE ISO 10993-7 / Amd1 : 2022 relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Cependant, aucune limite d'exposition n'est définie pour l'éthylène glycol (EG). Cette absence de limite découle d'une évaluation des risques qui suggère que, lorsque les résidus d'oxyde d'éthylène sont contrôlés, la présence de résidus biologiquement significatifs d'éthylène glycol est peu probable. Les effets locaux tels que l'irritation ont été considérés et intégrés dans la limite de contact tolérable (TCL). (10)

Pour déterminer les doses maximales journalières d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol qu'un dispositif médical peut relarguer chez les patients, les dispositifs sont classés en fonction de la durée du contact. Ils seront regroupés dans l'une des trois catégories d'exposition suivantes :

Exposition limitée	Exposition prolongée	Contact permanent
Dispositifs médicaux dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété est inférieure ou égale à 24 heures.	Dispositifs médicaux dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété est susceptible de dépasser 24 heures, tout en restant inférieure ou égale à 30 jours.	Dispositifs médicaux dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété dépasse 30 jours.

Tableau 5 : Catégories d'exposition

Dans le rapport concernant les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène publié en octobre 2015, l'ANSM a examiné la mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7 : 2008 dans le cadre des sondes de nutrition entérale stérilisées à l'oxyde d'éthylène et utilisées en néonatalogie et en pédiatrie. Le rapport présente en détail les informations issues de l'enquête adressée aux fabricants concernés ainsi que les résultats des dosages des résidus de stérilisation réalisés au sein des laboratoires de l'ANSM sur certains des produits. D'après les informations fournies par plusieurs services de néonatalogie, il apparaît que près de 85% des dispositifs à usage unique stériles sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. La compréhension de la norme NF EN ISO 10993-7 semble varier significativement entre différents fabricants, avec des interprétations parfois inappropriées, particulièrement en ce qui concerne le calcul des seuils acceptables pour les résidus de stérilisation. La plupart des fabricants négligent la prise en compte de la spécificité de la population cible, à savoir



les nouveau-nés, en termes de masse corporelle. Par ailleurs, la complexité des sources potentielles des résidus d'oxyde d'éthylène dans l'environnement des nouveau-nés au sein des services de soins rend ardue une évaluation précise de l'exposition de ces nouveau-nés à l'oxyde d'éthylène, compliquant ainsi la quantification du risque qui en découle. (11)

Suite à l'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, les nouveau-nés prématurés, les nourrissons et à la 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, publiée au JORF du 9 octobre 2015, l'amendement à la norme NF EN ISO 10993-7 publié en 2022 limite les seuils admissibles de résidus d'oxyde d'éthylène et d'ECH pour les dispositifs susceptibles d'être en contact avec cette catégorie de patients, nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et nourrissons. Pour chaque dispositif médical, les quantités maximales autorisées d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol relarguées aux patients susceptibles d'être des nouveau-nés, des nouveau-nés prématurés ou des nourrissons doivent respecter les valeurs définies ci-dessous, en fonction de la catégorie d'exposition à laquelle le dispositif a été attribué. (10) (45)

Limites maximales admissibles par DM (Pour un nouveau-né prématuré de 1 kg)	Classification					
	Exposition limitée (<24h)		Exposition prolongée (>24h < 30 jours)		Exposition permanente (> 30 jours)	
	OE	ECH	OE	ECH	OE	ECH
<b>Moyenne par jour</b>	60 µg / j	128 µg / j	60 µg / j	54 µg / j	4 µg / j	5,8 µg / j
<b>Maximum sur les premières 24h d'exposition</b>	60 µg	128 µg	60 µg	128 µg	60 µg	128 µg
<b>Maximum sur les 30 premiers jours</b>	/	/	1800 µg	1620 µg	1800 µg	1620 µg
<b>Maximum sur toute la vie</b>	/	/	/	/	Non applicable	Non applicable

Tableau 6 : Limites maximales admissibles par DM pour un nouveau-né prématuré de 1 kg

Les limites applicables aux dispositifs à contact permanent ou à contact prolongé sont exprimées en doses moyennes maximales journalières. Elles incluent des contraintes spécifiques pour les premières 24 heures d'une période d'exposition et, dans le cas des dispositifs à contact permanent, pour les 30 premiers jours. Ces contraintes déterminent les quantités maximales d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol pouvant être relarguées au patient pendant ces périodes.



Le tableau suivant reprend les valeurs des limites admissibles en cas d'utilisation d'un dispositif sur un adulte de masse corporelle de 70kg, et avec un facteur d'exposition proportionnel (PEF) à 1 (facteur par défaut) et un facteur d'exposition concomitant (CEF) à 0,2 (valeur par défaut) attribué en cas d'utilisation de 5 dispositifs médicaux concomitants contribuant à l'exposition journalière du patient aux résidus :

Limites maximales admissibles par DM (Pour un adulte de 70 kg)	Classification					
	Exposition limitée (<24h)		Exposition prolongée (>24h < 30 jours)		Exposition permanente (> 30 jours)	
	OE	ECH	OE	ECH	OE	ECH
Moyenne par jour	2 mg / j	9 mg / j	2 mg / j	2 mg / j	0,1 mg / j	0,4 mg / j
Maximum sur les premières 24h d'exposition	4 mg	9 mg	4 mg	9 mg	4 mg	9 mg
Maximum sur les 30 premiers jours	/	/	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Maximum sur toute la vie	/	/	/	/	2,5 g	10 g

Tableau 7 : Limites maximales admissibles par DM pour un adulte de 70 kg

Il est intéressant de prendre en considération l'utilisation simultanée de multiples dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène grâce aux facteurs d'exposition concomitants (CEF) et aux facteurs d'exposition proportionnels (PEF). Dans le tableau « Limites maximales admissibles par dispositifs médicaux (DM) », les limites sont calculées avec l'hypothèse selon laquelle cinq DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène sont en contact simultané avec le patient.

Limite de contact tolérable (TCL)	OE	ECH
	10 µg/cm <sup>2</sup> ou irritation négligeable	5 mg/cm <sup>2</sup> ou irritation négligeable

Tableau 8 : Limites de contact tolérable

La limite tolérable de contact (TCL) est indiquée en microgrammes par centimètre carré pour l'oxyde d'éthylène et en milligrammes par centimètre carré pour le 2-chloroéthanol. Les centimètres carrés représentent la surface d'interface entre le patient et le dispositif. Dans le cas des dispositifs médicaux prévus pour être mis au contact de la peau intacte, il n'y a aucune toxicité systémique, la sécurité du patient est protégée de façon appropriée en satisfaisant aux exigences relatives à la limite de contact tolérable (TCL). (10)



## F. Quantification des résidus de stérilisation

Les étapes pour doser les résidus d'oxyde d'éthylène et les résidus de 2-chloroéthanol impliquent la sélection et la préparation des échantillons, l'extraction des résidus des échantillons, la quantification de leur volume, la détermination de la surface de contact du dispositif, ainsi que l'analyse et l'interprétation des données obtenues.

Les échantillons choisis pour l'analyse en vue de détecter la présence de résidus sont soigneusement sélectionnés de manière à être représentatifs du produit. En effet, la compréhension de la cinétique de l'oxyde d'éthylène permet d'évaluer une famille de produits similaires en analysant un représentant du cas le plus critique. L'annexe B donne un exemple des critères permettant la sélection du produit le plus critique pour la famille des compresses en non tissé stériles. Afin d'analyser de manière précise les taux résiduels dans les dispositifs exposés à l'oxyde d'éthylène, il est impératif de sélectionner les échantillons à analyser en tenant compte des paramètres suivants qui influent sur la capacité d'absorption et de désorption des résidus :

- ✓ La composition des matériaux,
- ✓ L'emballage,
- ✓ Le cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène,
- ✓ L'aération,
- ✓ La récupération des échantillons,
- ✓ La taille des dispositifs.

Afin de déterminer la quantité d'oxyde d'éthylène et la quantité de 2-chloroéthanol relarguée au patient, la méthode d'extraction et de mesure doit être exacte, fidèle, linéaire, sensible et sélective pour être *in fine* validée. Deux approches fondamentales peuvent être employées pour extraire et évaluer les taux résiduels de stérilisation à l'oxyde d'éthylène dans les dispositifs médicaux :

- ✓ L'extraction avec simulation d'utilisation, reconnue comme la méthode de référence, et
- ✓ L'extraction exhaustive, qui constitue une alternative acceptable dans des contextes spécifiques.

La décision quant à la méthode d'extraction choisie doit être guidée par l'usage prévu du dispositif.

Exposition limitée ( < 24h )	Exposition prolongée ( De 24h à 30 jours )	Contact permanent ( > 30 jours )
Simulation d'utilisation	Simulation d'utilisation	Extraction exhaustive

Tableau 9 : Méthodes d'extraction en fonction de la catégorie d'exposition

La méthode d'extraction choisie doit refléter l'utilisation prévue du produit, en exposant les échantillons aux conditions les plus défavorables pour le patient, plutôt que de simplement chercher à réaliser une analyse rapide ou à minimiser la concentration apparente des résidus. Les paramètres tels que la durée et la température d'extraction doivent être déterminés en fonction de la nature du dispositif et de la période d'utilisation du patient. En cas d'utilisation de plusieurs matériaux



différents, une proportion de chaque composant dans les échantillons devant être proportionnelle à la part du composant dans la masse totale du dispositif est soumise à l'essai.

Extraction avec simulation d'utilisation	Extraction exhaustive
<p style="text-align: center;"><b>Méthode de référence</b></p> <p>Seule méthode générant des résultats directement comparables aux limites préalablement établies.</p> <p>Fluide d'extraction : eau.</p> <p>Le volume d'eau utilisé doit être suffisant pour optimiser l'efficacité d'extraction tout en maintenant la sensibilité de la détection.</p> <p>Température d'extraction : 37°C.</p> <p>Durée d'extraction : 24h.</p>	<p>La méthode d'extraction exhaustive vise à récupérer la totalité des résidus présents dans un dispositif médical.</p> <p>L'efficacité de la méthode réside sur le fait que la quantité détectée lors d'une extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée lors de la première extraction, ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation analytique significative des taux résiduels cumulés.</p> <p>Pour évaluer les taux résiduels, les échantillons prélevés sont soumis à un processus d'isolement pouvant impliquer l'utilisation de solvants spécifiques ou d'autres méthodes d'extraction (thermique) qui favorise la libération des résidus du matériau. Certains laboratoires utilisent des solvants spécifiques pour extraire les résidus d'oxyde d'éthylène. Ces solvants sont choisis en fonction de leur capacité à dissoudre les résidus tout en minimisant les interférences avec l'analyse ultérieure. Les résidus extraits sont ensuite analysés pour déterminer leur concentration. Les <b>méthodes</b> d'analyse peuvent varier, mais la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est souvent utilisée pour quantifier les résidus d'oxyde d'éthylène.</p>

*Tableau 10 : Méthodes d'extraction des résidus*

Après extraction des résidus des échantillons, la quantification du volume d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol est généralement effectuée par chromatographie en phase gazeuse. Il convient donc que les analystes établissent la stabilité des étalons qu'ils utilisent pour les modes opératoires utilisés et garantissent la bonne préparation des étalons d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol pour la chromatographie en phase gazeuse. (44)



## G. Devenir du rejet de l'oxyde d'éthylène

Au niveau européen, aucune directive spécifique concernant les rejets d'oxyde d'éthylène n'est en place. La directive 84/360/CEE a été amendée par la directive 96/61/CE sur la "prévention et la réduction intégrées de la pollution", soulignant la nécessité de prendre toutes les mesures de prévention possibles pour éviter toute pollution majeure. Notons que ces directives n'établissent pas de valeurs limites chiffrées pour les émissions d'oxyde d'éthylène. (46,47) Pour autant l'oxyde d'éthylène est classifié comme un polluant potentiel selon la législation nationale allemande du 27 Juillet 2005. (48)

L'instruction technique du 24 juillet 1980 en France, liée à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène dans les établissements recevant du public, énonce des mesures de sécurité. Les gaz résiduels des appareils, purges, et évènements doivent soit être traités par un dispositif de neutralisation ou d'absorption de l'oxyde d'éthylène, soit être évacués vers l'extérieur par un conduit dédié. Ce conduit dédié doit être distant d'au moins 8 mètres des fenêtres ou prises d'air frais, à moins qu'une prise d'air ne soit empêchée par des aménagements spécifiques. (49)

L'arrêté du 6 mai 1997, applicable aux installations classées pour la protection de l'environnement, impose la collecte et la canalisation des émissions, avec un éloignement maximal des débouchés de cheminées par rapport aux habitations. Il fixe des valeurs limites d'émission, notamment pour les stérilisateurs, où les rejets en ambiance de travail d'oxyde d'éthylène doivent être limités à 1 ppm (partie par million), et impose un rapport annuel sur les rejets environnementaux si l'utilisation d'oxyde d'éthylène dépasse 10 tonnes par an. (50,51)

Il est probable que les réglementations énoncées marquent le début d'une tendance vers des normes plus rigoureuses, inspirées par celles des pays les plus stricts d'Europe tels que l'Allemagne et les pays du Nord. Dans une perspective de préservation de l'environnement et en anticipation des futures régulations, il est recommandé d'intégrer des dispositifs de neutralisation ou de destruction de l'oxyde d'éthylène dans les installations de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Diverses méthodes limitant les émissions d'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère sont disponibles :

- ✓ Épuration par l'eau : le flux d'oxyde d'éthylène est dirigé dans une colonne à contre-courant d'eau, permettant sa dissolution.
  - Avantage : Coût réduit.
  - Inconvénients : Encombrant, rendement maximal de 90 %.
- ✓ Incinération : l'oxyde d'éthylène chauffé est incinéré à 1000°C en 0,5 seconde, produisant du dioxyde de carbone et de l'eau.
  - Avantage : Élimination de 99 % de l'oxyde d'éthylène.
  - Inconvénients : Coûts élevés, impact carbone, mesures de sécurité strictes, méthode non adaptée aux mélanges gazeux avec des hydro chlorofluorocarbones (HCFC) ou substitués.



- ✓ Oxydation catalytique : chauffé à 300°C en présence d'un catalyseur, l'oxyde d'éthylène est transformé en dioxyde de carbone et en eau avec une concentration d'oxyde d'éthylène inférieure à 1 % pour éviter la surchauffe.
  - Avantages : Élimination de 99 % à 99,9 % de l'oxyde d'éthylène, entretien minimal.
  - Inconvénients : Coûts d'investissement et d'exploitation relativement élevés, impact carbone.
- ✓ Absorption et modification de l'oxyde d'éthylène : l'oxyde d'éthylène est injecté dans une solution acide en présence de charbon actif, produisant de l'éthylène glycol récupéré ou rejeté.
  - Avantages : Élimination de 99,9 % de l'oxyde d'éthylène, coûts d'investissement inférieurs, frais d'exploitation et de maintenance modérés.
  - Inconvénients : Non efficace pour les gaz inertants dans certains mélanges, mais cela peut être traité par condensation avant la transformation de l'oxyde d'éthylène.
- ✓ Recyclage : particulièrement adapté aux mélanges d'oxyde d'éthylène, le gaz est comprimé après séchage à la sortie du stérilisateur. Le liquide obtenu, appauvri en oxyde d'éthylène, peut être réutilisé avec l'ajout d'oxyde d'éthylène pur.
  - Avantage : Réduction des coûts d'exploitation grâce au recyclage.
  - Inconvénients : Seulement 70 % du mélange gazeux est réintroduit dans le stérilisateur, coûts d'investissement élevés, mesures de sécurité strictes liées à l'ajout d'oxyde d'éthylène pur pour enrichir le mélange après recyclage.

Le choix entre ces techniques dépendra de la taille de l'installation, des mélanges oxyde d'éthylène-gaz inertant utilisés et des ressources financières. Actuellement, l'oxydation catalytique et l'absorption / la modification semblent être les deux techniques offrant le meilleur équilibre entre efficacité, sécurité et coûts, avec une légère préférence pour l'absorption et la modification en termes de coûts. Malgré la présence de différentes méthodes permettant de limiter les émissions d'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère, l'évacuation de l'oxyde d'éthylène des stérilisateurs vers l'extérieur reste largement majoritaire dans l'industrie médicale. (52)

## H. Hygiène, sécurité et environnement

Les stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène doivent être installés dans une pièce dédiée, avec les commandes opérationnelles situées à l'extérieur pour que les opérateurs puissent ajuster les paramètres sans entrer dans la chambre de stérilisation. L'air de la zone d'accès du stérilisateur est évacué totalement vers une zone de traitement ou vers l'extérieur. Avant de retirer un produit du stérilisateur, une prudence particulière est nécessaire pour éviter une exposition des opérateurs à des niveaux d'oxyde d'éthylène dépassant les limites d'exposition des travailleurs. Lorsque les produits stérilisés par des mélanges d'oxyde d'éthylène gazeux inertes ne sont pas purgés immédiatement à la fin d'un cycle, les concentrations d'oxyde d'éthylène dans le stérilisateur peuvent présenter des risques de sécurité pour le personnel.



L'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) a publié une fiche toxicologique n°70 en décembre 2022 sur l'oxyde d'éthylène, présente en Annexe C. Cette fiche toxicologique synthétise les caractéristiques, les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), la métrologie, les dangers, la toxicologie, les recommandations et la réglementation en vigueur. (24)

Selon le code du travail Article R4412-149, les concentrations d'oxyde d'éthylène présentes dans l'atmosphère des lieux de travail figurant dans le tableau suivant ne doivent pas dépasser, dans la zone de respiration des travailleurs, les valeurs limites d'exposition professionnelle définies ci-après:

Substances	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> )	VLEP description
Oxyde d'éthylène	1	1,8	Mention peau

Tableau 11 : Valeurs limites d'exposition professionnelle (53)

En raison de la toxicité et de l'inflammabilité de l'oxyde d'éthylène, des mesures de prévention et de protection des professionnels s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors du stockage et de la manipulation de l'oxyde d'éthylène.

Les risques présentés par l'oxyde d'éthylène, les précautions à observer, les mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que les mesures d'urgence à prendre en cas d'accident sont enseignés aux professionnels afin qu'ils soient conscients des dangers auxquels ils s'exposent. En lien avec l'inflammabilité de l'oxyde d'éthylène, les opérateurs sont formés à la manipulation des moyens d'extinction et au risque concernant les atmosphères explosives, risque ATEX. A noter que le nombre de personnes exposées à l'oxyde d'éthylène doit être réduit au maximum. Le port d'équipement de protection individuel (EPI) est obligatoire pour le personnel étant directement exposé à l'oxyde d'éthylène.

Malgré les limites d'exposition professionnelle, malgré les mesures de prévention et de protection des professionnels, l'exposition des travailleurs à l'oxyde d'éthylène a des effets toxicologiques, des effets génotoxiques, des effets cancérigènes et des effets sur la reproduction. De plus, l'oxyde d'éthylène est inscrit sur des listes répertoriant les perturbateurs endocriniens potentiels. (24)

De multiples études de l'effet de l'oxyde d'éthylène sur la reproduction ont été menées dont trois expliquées ci-dessous :

- Une étude a été menée sur 7.000 assistantes dentaires, âgées de 18 à 39 ans, enregistrées en Californie en 1987, (54)
- Une étude a porté sur l'ensemble du personnel de stérilisation employé dans les hôpitaux finlandais en 1980 et les témoins étaient des infirmières auxiliaires, (55)



- Une troisième étude a porté sur 69% des hôpitaux de Gauteng en Afrique du sud qui utilisent l'oxyde d'éthylène pour stériliser le matériel médical. Le taux de participation des femmes employées dans ces unités de stérilisation était de 97% et la population étudiée comprenait 98 grossesses uniques. (56)

Les résultats de ces études sont les mêmes : les fausses couches, les avortements spontanés, la prématurité ou à l'inverse un allongement de la durée de grossesse ont été décrits chez des femmes exposées professionnellement à l'oxyde d'éthylène.

De plus, des cas d'asthme attribués à l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène ont été recensés en milieu de soin. En effet, l'exposition à des gaz et vapeurs irritants comme l'oxyde d'éthylène peut entraîner un asthme induit par des irritants. Dans certains cas, la présence d'IgE spécifiques a été rapportée suggérant un mécanisme immunoallergique. Des dermatoses allergiques ont également été décrites chez des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène en milieu de soin mais celles-ci semblent exceptionnelles. (57,58)

Plusieurs cas d'opacification du cristallin voire de cataracte ont été signalés chez des travailleurs exposés à des concentrations d'oxyde d'éthylène nettement supérieures à la valeur limite lors d'opérations de stérilisation. (59)

L'oxyde d'éthylène induit de façon dose-dépendante une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans les lymphocytes de travailleurs exposés. Le niveau de preuve quant à sa capacité à former des adduits à l'ADN et des mutations de gènes rapporteurs dans des cellules somatiques a été jugé faible par l'IARC, vraisemblablement du fait d'un manque d'études adaptées. (60)

De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au lien entre le cancer (principalement les cancers hématopoïétiques) et l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène. Les données épidémiologiques les plus informatives proviennent d'une large étude de cohorte menée par le NIOSH auprès de 18 000 salariés américains exposés à l'oxyde d'éthylène dans plus d'une dizaine d'entreprises. Dans cette cohorte, il n'a pas été mis en évidence d'excès de mortalité par cancer (sauf par cancer des os sur la base d'un faible nombre de cas). En revanche, les données suggèrent une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène après un certain délai de latence et la mortalité par cancers hématopoïétiques surtout chez les hommes et en particulier par tumeurs lymphoïdes, et chez les femmes par cancer du sein.(61,62)

En somme, la stérilisation à l'oxyde d'éthylène est une méthode courante et efficace dans l'industrie des dispositifs médicaux, mais elle soulève des préoccupations importantes liées à la toxicité pour les patients, les professionnels et l'environnement. Les résidus de stérilisation peuvent présenter des risques pour la santé, notamment des irritations cutanées, des problèmes respiratoires et



d'autres effets indésirables. Il est crucial de mettre en œuvre des validations rigoureuses de résorption des résidus pour minimiser ces risques et garantir la sécurité des patients. Les professionnels sont eux-aussi exposés à l'oxyde d'éthylène pendant le processus de stérilisation, ce qui présente des dangers à long terme pour leur santé. Concernant l'environnement, le rejet d'oxyde d'éthylène peut avoir des conséquences néfastes. L'oxyde d'éthylène est considéré comme un polluant atmosphérique et son élimination nécessite une gestion environnementale appropriée. Des réglementations environnementales plus strictes doivent être mises en place pour éviter des effets délétères sur l'écosystème. Bien que la stérilisation à l'oxyde d'éthylène soit une méthode efficace, une attention particulière doit être accordée à la gestion des résidus et à la protection des personnes et de l'environnement contre les inconvénients nocifs de ce gaz. Des avancées continues dans les industries de stérilisation, des procédés rigoureux et des pratiques respectueuses de l'environnement sont essentielles pour relever ces défis et garantir des soins de santé sûrs et durables.



## IV. Intégration industrielle

### A. Caractérisation du procédé et de l'équipement

#### 1. Salles propres et environnements maîtrisés prérequis à la stérilisation

La maîtrise des salles propres et de l'environnement sont essentiels pour assurer un niveau de contamination de l'air et des surfaces adapté aux activités sensibles à la contamination, notamment dans l'industrie pharmaceutique et celle du dispositif médical.

La série de normes ISO 14644, relative à la maîtrise de l'environnement de production et des règles d'hygiène, établit des classes de propreté de l'air en termes de concentration de particules par volume d'air, avec une méthode normalisée pour déterminer la classe de propreté, comprenant la sélection des points de prélèvement.

En plus de la propreté particulière, les salles propres peuvent être caractérisées par d'autres attributs tels que la propreté chimique de l'air, qui peut également faire l'objet d'une surveillance. Il est possible de fixer des objectifs ou des niveaux pour ces attributs en complément de la classification de la propreté particulière de l'air selon la norme ISO 14644-1:2015.

L'environnement de production et des règles d'hygiène doivent être définis, spécifiés et maintenus pour garantir que la qualité microbiologique et la propreté du produit soumis à stérilisation soient contrôlées et qu'elles ne compromettent pas l'efficacité du procédé de stérilisation. (63–74)

#### 2. Equipement nécessaire au procédé de stérilisation

L'objectif de l'équipement est de délivrer un procédé de stérilisation de manière sûre et reproductible. Le procédé de stérilisation se déroule *a minima* dans une chambre de stérilisation, et le cas échéant dans une zone de préconditionnement et / ou dans une zone d'aération. Le volume de travail des différentes zones est connu. (75)



Figure 16 : Chambre de stérilisation (76)

Le dispositif de stérilisation est équipé des éléments suivants :

- ✓ Chambre de stérilisation à l'oxyde d'éthylène : L'équipement principal qui permet d'introduire l'oxyde d'éthylène pour stériliser les dispositifs médicaux.
- ✓ Système de contrôle : Un système de contrôle sophistiqué est nécessaire pour réguler la température, la pression et la concentration d'oxyde d'éthylène dans la chambre, assurant ainsi des conditions optimales pour la stérilisation.
- ✓ Système d'aération et de dégazage : Après la stérilisation, un système d'aération et de dégazage est utilisé pour éliminer les résidus d'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux, garantissant qu'ils sont sans danger pour une utilisation humaine.
- ✓ Système de ventilation : Un système de ventilation efficace est nécessaire pour évacuer les gaz résiduels de l'oxyde d'éthylène et maintenir un environnement sûr.
- ✓ Équipement de surveillance : Des capteurs et des dispositifs de surveillance sont installés pour contrôler en continu les conditions à l'intérieur de la chambre, garantissant le respect des paramètres requis pour une stérilisation efficace.
- ✓ Système de sécurité : Des dispositifs de sécurité, tels que des alarmes, sont intégrés pour signaler tout problème potentiel ou toute déviation par rapport aux paramètres de stérilisation prédéfinis.
- ✓ Équipement de protection individuelle (EPI) : Le personnel travaillant dans une chambre de stérilisation à l'oxyde d'éthylène doit porter des équipements de protection individuelle appropriés pour éviter toute exposition aux gaz potentiellement dangereux.
- ✓ Documentation et suivi : Un système de documentation complet en place pour enregistrer les détails de chaque cycle de stérilisation, y compris les paramètres, les durées et les résultats.(9)

Certains des équipements spécialisés de stérilisation, présentés ci-dessus, notamment la chambre de stérilisation à l'oxyde d'éthylène ont des coûts d'investissement très élevés qu'il faut prendre en compte lors du choix de la méthode de stérilisation.



Figure 17 : Chambre de stérilisation avec palettes prêtes à subir le traitement (77)

A l'échelle industrielle, la chambre de stérilisation est de grande dimension pour permettre la stérilisation des dispositifs directement sur palette. Les étapes de conditionnement primaire, secondaire et tertiaire sont déjà effectuées lors de la stérilisation et après le procédé de traitement les dispositifs sont prêts à être expédiés. Le but d'effectuer la stérilisation après le conditionnement est de réduire le risque d'exposition des travailleurs au gaz pendant la manipulation du produit. Les tests de qualité sur le produit conditionné sont effectués avant de le stériliser permettant également de s'assurer que le produit est conforme aux normes avant d'engager le coût de la stérilisation.

### 3. Phases du procédé de stérilisation

La caractérisation du procédé de stérilisation comprend au moins l'identification des phases de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et l'identification des paramètres spécifiques à chaque phase.

Les phases du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène incluent :

- Le préconditionnement (le cas échéant)

Avant d'introduire l'oxyde d'éthylène, les dispositifs médicaux à stériliser sont prétraités. Cette phase vise à équilibrer l'humidité dans les matériaux pour faciliter la pénétration de l'oxyde d'éthylène et ainsi réduire la durée du cycle de stérilisation.



- Le cycle de stérilisation

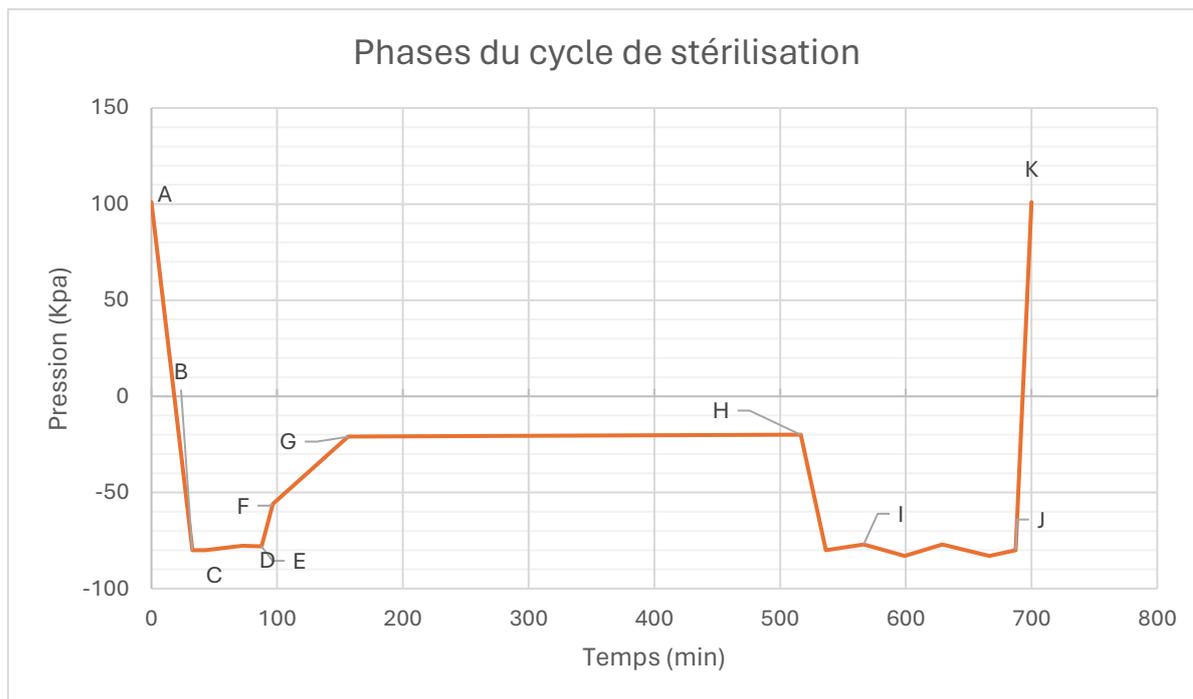


Figure 18 : Cycle dans l'enceinte de stérilisation en fonction de la pression

Le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, issu des données d'un cycle de stérilisation en routine, est illustré ci-dessus, en fonction de la pression, ce qui permet de distinguer les différentes étapes de traitement.

**A. Fermeture des portes – départ du cycle – enclenchement du vide**

**B. Etablissement du vide initial**

Le vide initial élimine l'air de l'enceinte et des dispositifs médicaux générant aussi la dépression.

**C. Test du vide**

Cette étape permet de vérifier l'étanchéité de la chambre.

**D. Injection de la vapeur d'eau et d'azote**

Cette étape de prétraitement permet le préchauffage de l'enceinte et l'humidification du matériel.

**E. Stabilisation de l'humidité relative**

**F. Phase de neutralisation (inertage)**

Il s'agit des phases d'injection de vapeur d'eau et d'azote puis de stabilisation de l'humidité relative.

**G. Injection de l'oxyde d'éthylène pur ou en mélange avec un gaz inerte, par exemple de l'azote.**

Il est nécessaire que sa répartition soit homogène dans la chambre afin que l'effet stérilisant soit en tout point équivalent. C'est pourquoi tout cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène débute par une phase de vide.



#### **H. Phase d'exposition**

Le contact gaz/matériel est réalisé à pression inférieure à la pression atmosphérique.

#### **I. Désorption post-exposition par « rinçage » au gaz inerte et suppression du vide**

L'oxyde d'éthylène est éliminé. Les phases de désorption par « rinçages » successifs, par exemple avec de l'air et/ou des gaz inertes, sont effectuées à une ou plusieurs reprises pour éliminer le maximum d'oxyde d'éthylène.

#### **J. Retour progressif à la pression atmosphérique**

#### **K. Introduction d'air filtré et ouverture des portes.**

Les phases du cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène sont longues allant de plusieurs heures à une journée. Dans le cas concret du cycle de stérilisation présenté à la figure 12, le cycle a duré 12 heures, et cela sans compter la phase d'aération et la durée des tests de stérilité des indicateurs biologiques, généralement 7 jours, durée liée à l'incubation des microorganismes.

- L'aération (le cas échéant)

Après le cycle de stérilisation, certains procédés incluent une phase de dégazage supplémentaire pour permettre la désorption des résidus d'oxyde d'éthylène. Cela peut être particulièrement important pour les dispositifs médicaux sensibles ou ceux destinés à des applications critiques. La phase d'aération permet de résorber et donc d'éliminer les résidus adsorbés pour permettre l'utilisation humaine des dispositifs médicaux en respectant les limites de résidus définis. (44)



#### 4. Paramètres du procédé de stérilisation

Chacune des phases de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène inclut la surveillance des paramètres spécifiques suivants :

Pré conditionnement	Cycle de stérilisation	Aération
<p>Durée</p> <p><i>Variable en fonction de la conception de la chambre de stérilisation et de divers paramètres.</i></p>	<p>Temps d'exposition</p> <p><i>Peut varier de quelques heures à plusieurs heures en fonction des caractéristiques de la charge de stérilisation.</i></p>	<p>Durée</p> <p><i>Peut varier de quelques heures à plusieurs heures en fonction de la ventilation.</i></p>
<p>Température</p> <p><i>Généralement entre 40°C et 55°C.</i></p>	<p>Température</p> <p><i>Généralement entre 40°C et 60°C, en fonction des matériaux des dispositifs médicaux.</i></p>	<p>Température</p> <p><i>Généralement à température ambiante.</i></p>
<p>Humidité</p> <p><i>Compromis entre la présence suffisante d'eau indispensable pour catalyser la réaction chimique, et l'apparition de formes sporulées et d'excès d'eau conduisant à la formation d'éthylène glycol inactif.</i></p>	<p>Humidité</p> <p><i>Maintenue à un niveau spécifié pour faciliter la pénétration de l'oxyde d'éthylène.</i></p> <p><i>A des faibles niveaux d'humidité, inférieurs à 30%, la résistance microbienne à la désactivation par oxyde d'éthylène peut augmenter.</i></p>	
<p>Temps de transfert</p> <p><i>Positionner correctement les dispositifs médicaux dans la chambre de stérilisation tout en minimisant le risque de contamination ou de problèmes liés à la manipulation, temps généralement inférieur ou égal à 60 minutes.</i></p>	<p>Concentration en oxyde d'éthylène</p> <p><i>Contrôlée de manière précise pour atteindre la stérilisation optimale généralement &gt; 300 mg/L.</i></p>	
	<p>Pression</p> <p><i>Optimisation pour assurer une distribution uniforme du gaz.</i></p>	

Tableau 12 : Paramètres du procédé de stérilisation

La surveillance et la maîtrise des paramètres spécifiques du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène sont essentielles pour garantir l'efficacité du procédé tout en assurant la sécurité des dispositifs médicaux stérilisés et le respect des limites de résidus fixées. (9)



## 5. Equipements nécessaires au procédé de stérilisation

Les procédés de stérilisation sont validés avant leur mise en œuvre et après toute modification du produit ou du procédé. Les équipements utilisés lors de la stérilisation sont caractérisés par divers facteurs et paramètres.

Tout d'abord, le préconditionnement peut être réalisé dans une zone distincte dédiée à cette étape. Si une zone de préconditionnement est utilisée, elle doit être munie d'équipements de surveillance des performances, notamment :

- Une circulation d'air adéquate pour maintenir la température et le taux d'humidité uniformes dans la zone.
- Des équipements de détection du passage de l'air, des systèmes d'alarme ou des indicateurs qui contrôlent le système de circulation pour garantir le maintien des taux prédéfinis.
- Des dispositifs enregistrant la date et l'heure d'entrée de la charge de stérilisation dans la zone de préconditionnement.
- Des dispositifs surveillant et des dispositifs régulant la température et l'humidité de la zone.

Ensuite, concernant la stérilisation en tant que telle, il convient que la chambre de stérilisation soit équipée de dispositifs permettant de surveiller et de garantir les performances selon les critères suivants :

- Des dispositifs de contrôle mesurant le temps, la pression, la température et l'humidité de la chambre.
- Pour l'utilisation de la libération paramétrique, des outils analytiques qui effectuent une analyse directe de l'humidité pendant le conditionnement et également de la concentration en oxyde d'éthylène pendant le temps d'exposition.
- Un système de contrôle gérant l'administration de l'oxyde d'éthylène gazeux dans la chambre.
- Des dispositifs permettant de prouver l'injection d'oxyde d'éthylène gazeux dans la chambre. Cela peut être accompli en mesurant par exemple la température de l'oxyde d'éthylène gazeux circulant du vaporisateur à la chambre de stérilisation. Ce système peut également réguler la concentration en oxyde d'éthylène au cours du temps d'exposition.
- Des moyens de détection et de signalement des écarts par rapport aux paramètres du cycle, afin de permettre la mise en œuvre immédiate de mesures correctives sans délai induit.

Enfin, une zone d'aération peut être utilisée pour désorber les résidus d'oxyde d'éthylène du produit et de l'emballage. L'obtention de résultats cohérents et reproductibles dépend de l'uniformité de la température, de l'apport d'air frais et du renouvellement de l'air dans la zone. Il est nécessaire que la zone d'aération soit pourvue des dispositifs permettant le suivi des performances suivantes :

- Un équipement de détection du débit de l'air, des systèmes d'alarme ou des indicateurs contrôlant le système de circulation de l'air pour garantir son fonctionnement dans des tolérances prédéterminées, assurant ainsi un flux d'air adéquat dans la zone.
- Un équipement de renouvellement de l'air.
- Des dispositifs de surveillance et de régulation de la température de la zone. (9)

Après avoir caractérisé le procédé de stérilisation et ses équipements, il est impératif d'aborder la validation du procédé, assurant ainsi la conformité aux normes réglementaires et la sécurité des produits finis avant d'implémenter le procédé en routine.

## B. Validation du procédé de stérilisation

La validation du procédé de stérilisation est effectuée dans une chambre de stérilisation ayant été soumise aux procédures de qualification de l'installation (QI) et de qualification opérationnelle (QO). En effet, la validation comprend plusieurs étapes identifiées :

- La qualification de l'installation,
  - o Démontrer que l'équipement de stérilisation et tout accessoire ont été fournis et installés conformément à leurs spécifications.
- La qualification opérationnelle,
  - o Démontrer la capacité de l'équipement à satisfaire aux exigences de performance de ses spécifications.
- La qualification de performance (QP),
  - o Démontrer, avec utilisation du produit, que l'équipement fonctionne de façon fiable conformément aux critères d'acceptation prédéterminés et également que le produit est *in fine* stérile.

L'objectif commun de ces validations est de démontrer que le procédé de stérilisation défini peut être utilisé de manière efficace et reproductible sur les produits dans la chambre de stérilisation en routine. Les essais des rapports de stérilisation ne peuvent débuter tant que les procédures et les protocoles n'ont pas été approuvés établissant ainsi les modes opératoires d'essai et les critères d'acceptation préalablement à la mise en œuvre d'essais.



Figure 19 : Validation de procédé

La qualification de l'installation et la qualification opérationnelle sont réalisées une seule et même fois alors que la qualification de performance est réalisée pour chaque nouveau ou changement de procédé et/ou de produit à valider, pour démontrer que le procédé est conforme aux critères d'acceptation et est capable de stériliser le produit. (9,78)



## 1. Qualification d'installation (QI)

L'objectif de la qualification d'installation est de démontrer que l'équipement de stérilisation et tout accessoire ont été fournis et installés conformément à leurs spécifications techniques et architecturaux.

Les modes opératoires de l'équipement de stérilisation et tout accessoire doivent être spécifiés et contenir les informations suivantes :

- Des instructions de fonctionnement, étape par étape,
- Une description des caractéristiques physiques et opérationnelles de l'équipement y compris des accessoires,
- Les spécifications de conception,
- Les conditions de défaut, la méthode de signalisation et les actions correctives à mettre en place pour un tel cas,
- Les plans, les diagrammes de procédé et d'instrumentation et schéma par rapport à la configuration en place,
- Les validations des logiciels de pilotage et d'enregistrement,
- Les mode opératoires pour l'étalonnage et la maintenance,
- Les instructions pour la santé et la sécurité du personnel,
- Les contacts pour le support technique de l'équipement.

Le cas échéant, les modifications du système de qualification de l'installation sont évaluées par leur impact sur la conception, sur la spécification du procédé et sont documentées dans le dossier de conception.

L'ensemble des instruments d'essai utilisés pendant la qualification d'installation est étalonné avant le début de la qualification. (9,78)

## 2. Qualification opérationnelle (QO)

De même que pour la qualification d'installation, tous les instruments, y compris ceux d'essai utilisés pour tous types de fonction sont étalonnés avant le début de la qualification opérationnelle.

L'objectif de la qualification opérationnelle est de démontrer la capacité de l'équipement de stérilisation à satisfaire aux exigences de performance de ses spécifications.

La Qualification Opérationnelle (QO) comprend au moins les éléments suivants :

- Des essais élaborés en se basant sur une compréhension approfondie des procédés, des systèmes et des équipements ;
- Des essais conçus pour englober des conditions représentatives des limites d'exploitation, visant à simuler le « pire cas ». (9,78)



### 3. Qualification de performance (QP)

L'objectif de la qualification de performance est de démontrer, avec l'utilisation du produit, que l'équipement fonctionne de façon reproductible et fiable conformément aux critères d'acceptation prédéterminés et également que le produit est *in fine* stérile. Une fois les essais de qualification d'installation et de qualification opérationnelle réalisés et approuvés, la qualification de performance peut commencer.

La qualification de performance est effectuée suite à l'introduction de produits avec leurs emballages et suite à la spécification de la configuration de la charge de stérilisation, de l'équipement et des paramètres et tolérances dans un protocole préalablement écrit et approuvé. La qualification de performance est effectuée de nouveau dès lors qu'un des paramètres suivants est modifié, à moins que l'équivalence avec une combinaison préalablement validée ait été démontrée.

La configuration de la charge de stérilisation, c'est-à-dire la composition de la charge, ainsi que l'emplacement des éléments dans la charge utilisée lors de la qualification de performance doit être représentative à celle destinée à être utilisée lors de la stérilisation en routine et doit aussi être configurée de façon à être la charge la plus exigeante. La configuration de charge de stérilisation est documentée pour chaque stérilisateur et un exemple est présenté ci-dessous dans le cas d'un stérilisateur industriel capable de stériliser 30 palettes. (78)

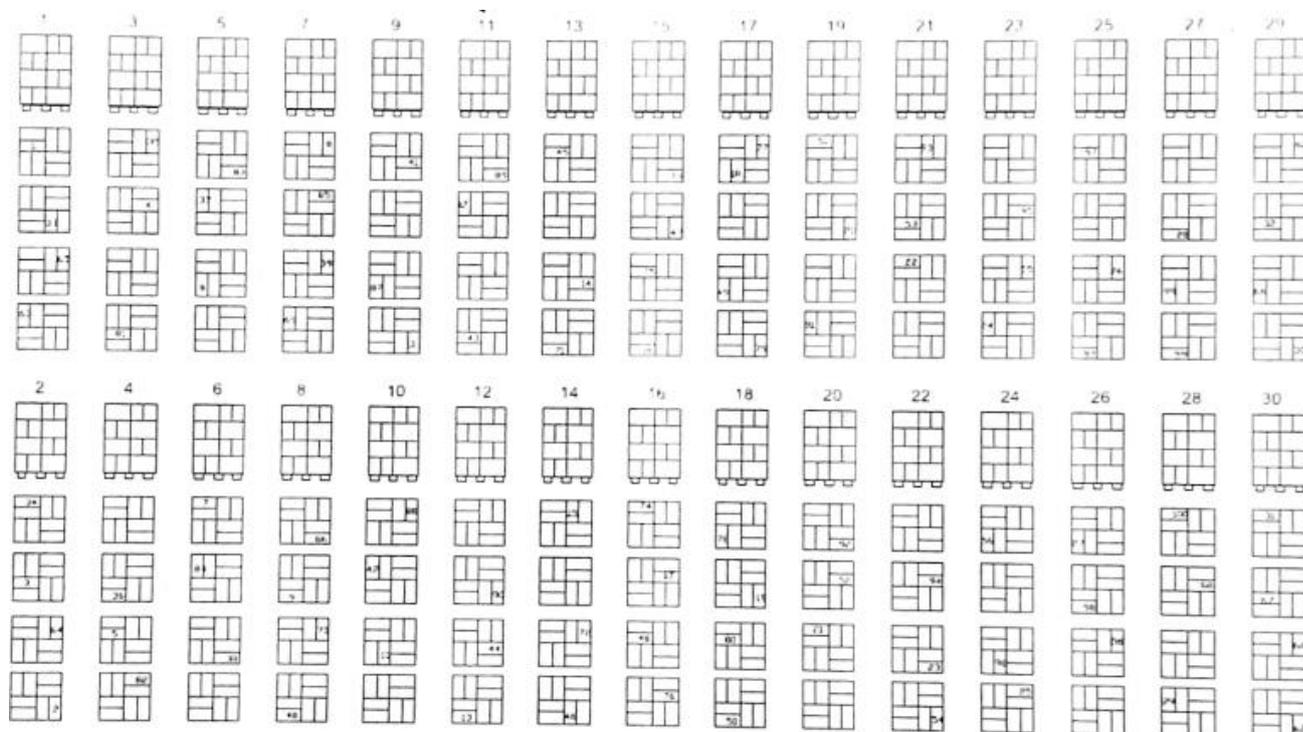


Figure 20 : Diagramme de chargement du stérilisateur avec localisation des DEP des IB



En plus des contrôles de routine, la qualification de performance implique la réalisation d'essais microbiologiques et physiques approfondi afin de démontrer l'efficacité et la reproductibilité du procédé de stérilisation. Par conséquent, la qualification de performance se divise en deux grandes sous-parties, la qualification de performance microbiologique (QPM) et la qualification de performance physique (QPP). (9)

#### a) Qualification de performance microbiologique (QPM)

La qualification de performance microbiologique (QPM) doit attester que la conformité aux critères de stérilité spécifiés est atteinte après l'application du procédé de stérilisation. Les résultats acquis lors de la définition du procédé, ainsi que lors de la qualification de l'installation et de la qualification opérationnelle, doivent être utilisés pour définir les paramètres de la qualification de performance microbiologique. Des investigations doivent être menées dans l'environnement de production en ajustant les paramètres prédéfinis du procédé de routine afin de s'assurer que le niveau de létalité est inférieur à  $10^{-6}$  microorganisme même en utilisant les paramètres les plus critiques du procédé. Le taux d'inactivation du cycle est déterminé à l'aide de l'une des méthodes décrites précédemment au point Qualité microbiologique.

Le temps d'exposition demeure le paramètre principal susceptible de varier au cours de la QPM. Si besoin, d'autres paramètres peuvent être ajustés afin de garantir que la létalité obtenue lors de la qualification de performance microbiologique soit inférieure à celle obtenue lors d'un procédé de production normal. Par exemple, la température, l'humidité et/ou les concentrations d'oxyde d'éthylène peuvent être fixées aux valeurs minimales de la plage normale du procédé. Ces paramètres assurent que toutes les valeurs observées dans la plage spécifiée permettent d'obtenir une létalité suffisante,  $10^{-6}$  microorganisme.

Pour les cycles partiels (cycle sublétal ou demi-cycle), il peut être nécessaire de raccourcir les phases de post-exposition du cycle ou de retirer les indicateurs biologiques avant la phase d'aération ou après une phase d'aération abrégée. Ces cycles sont utilisés uniquement pour la qualification de performance microbiologique afin de prouver l'efficacité de la stérilisation sur la charge biologique. Cette pratique vise à minimiser autant que possible la "destruction résiduelle" des indicateurs biologiques causée par l'oxyde d'éthylène présent dans la charge de stérilisation lors des phases d'aération du cycle. Les indicateurs biologiques des dispositifs d'épreuve du procédé doivent être conçus pour avoir une résistance aux cycles partiels et pour avoir une résistance de charge biologique supérieure à celle de la charge biologique initiale des produits, ceci dans le but d'évaluer l'efficacité du procédé de stérilisation pendant la qualification de performance microbiologique. Lors du raccourcissement des phases de post exposition du cycle, la sécurité de l'opérateur exposé au gaz doit être prise en compte.



L'épreuve microbiologique définie dans la qualification de performance microbiologique doit être conçue de manière à garantir l'atteinte du niveau d'assurance de stérilité (NAS) nécessaire pour toutes les combinaisons de charges de stérilisation de produit. Pour ce faire, il faut utiliser le produit présentant les conditions les plus contraignantes pour représenter les familles de produits destinées au traitement à l'oxyde d'éthylène. (9)

#### b) Qualification de performance physique (QPP)

La qualification de performance physique (QPP) doit prouver que les critères d'acceptation définis sont respectés pour l'ensemble de la charge de stérilisation et la durée prévue dans la spécification du procédé de routine, tout en démontrant la reproductibilité du procédé. Cette qualification doit inclure un minimum de trois cycles planifiés, successifs au sein de la même étude, au cours desquels tous les critères d'acceptation spécifiés sont atteints. La réalisation de la qualification de performance physique peut être effectuée en conjonction avec la qualification de performance microbiologique. Si la qualification de performance physique est menée simultanément avec au moins trois séquences de qualification de performance microbiologique, au moins une séquence de qualification de performance physique supplémentaire doit être réalisée en utilisant la spécification complète du procédé de routine.

La qualification de performance physique doit vérifier les éléments suivants :

- ✓ La température minimale à laquelle le produit peut être soumis au procédé de stérilisation, et/ou les conditions nécessaires pour l'atteindre.
- ✓ La température et l'humidité de la charge de stérilisation à la fin de la période de préconditionnement, le cas échéant.
- ✓ Le temps de transfert maximal spécifié entre la fin du préconditionnement, le cas échéant, et le début du cycle de stérilisation.
- ✓ La température et l'humidité de la charge de stérilisation à la fin de la période de conditionnement.
- ✓ L'introduction de l'oxyde d'éthylène gazeux dans la chambre du stérilisateur.
- ✓ La montée en pression, la quantité d'oxyde d'éthylène utilisée, ou la concentration d'oxyde d'éthylène dans la chambre du stérilisateur.
- ✓ La température et l'humidité de la chambre pendant le cycle de stérilisation.
- ✓ La température de la charge de stérilisation du produit pendant l'exposition.
- ✓ La température de la charge de stérilisation pendant la phase d'aération. (9)



#### 4. Revue et approbation de la validation

L'objectif de la revue et de l'approbation de la validation consiste à examiner et à consigner les données de validation afin de confirmer l'acceptabilité du procédé de stérilisation par rapport aux procédures et au protocole de validation approuvés, et à valider la spécification du procédé. Toutes les informations issues de la définition du produit, de la définition du procédé, de la qualification de l'installation, de la qualification opérationnelle, et de la qualification de performance, y compris les résultats de l'incubation des indicateurs biologiques, doivent être enregistrées et soumises à un examen approfondi pour s'assurer leur conformité. Les conclusions de cette revue doivent être consignées, et un rapport de validation doit être rédigé. Il doit contenir les références aux produits spécifiques qualifiés, aux configurations de chargement définies, et à la spécification documentée du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, tout en mentionnant les éléments ci-dessous.



<p><b>Préconditionnement (le cas échéant)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La température minimale du produit autorisée pour le préconditionnement,</li> <li>- La durée, la température, et l'humidité de la chambre.</li> <li>- La température et l'humidité de la charge de stérilisation.</li> <li>- Le temps de transfert maximal entre le retrait de la charge du préconditionnement et le début du cycle de stérilisation.</li> </ul>
<p><b>Conditionnement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les niveaux de pression et/ou la vitesse d'atteinte de la pression associée au gaz inerte/à la vapeur</li> <li>- Le nombre de phases d'injection de vapeur/gaz inerte.</li> <li>- La durée, la température, la pression et l'humidité dans la chambre.</li> <li>- La température et l'humidité de la charge de stérilisation à la fin du conditionnement.</li> </ul>
<p><b>Injection et exposition à l'oxyde d'éthylène</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La montée en pression à l'injection d'oxyde d'éthylène.</li> <li>- Le temps d'injection de l'oxyde d'éthylène et la pression terminale de la phase d'injection de l'oxyde d'éthylène.</li> <li>- La preuve de l'introduction de l'oxyde d'éthylène gazeux dans la chambre de stérilisation par la montée en pression et par l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>o La masse d'oxyde d'éthylène utilisée,</li> <li>o La mesure directe de la concentration en oxyde d'éthylène,</li> <li>o Le volume d'oxyde d'éthylène utilisé.</li> </ul> </li> <li>- La température de la chambre du stérilisateur.</li> <li>- Le temps d'exposition.</li> <li>- La température de la charge de stérilisation.</li> <li>- Une indication du fonctionnement correct du système de circulation des gaz de la chambre (le cas échéant) lors de l'exposition.</li> </ul>
<p><b>Désorption post-exposition (le cas échéant)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'ampleur et la vitesse d'atteinte de la dépression.</li> <li>- La pression et la vitesse d'atteinte de la pression associée au gaz inerte/à l'air/à la vapeur.</li> <li>- Le nombre de répliques et tout changement observé au cours des répliques successives.</li> </ul>
<p><b>Aération (le cas échéant)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée et la température dans la chambre.</li> <li>- Les changements de pression (le cas échéant) dans la chambre.</li> <li>- La vitesse de changement de l'air ou des autres gaz.</li> <li>- La température de la charge de stérilisation.</li> </ul>

*Tableau 13 : Eléments à examiner pour approuver la validation*

Une spécification du procédé, comprenant les paramètres du procédé et leurs tolérances, doit être établie pour le traitement de routine à partir de la documentation générée pendant la validation.



Cette spécification doit également inclure les critères utilisés pour déclarer que les produits traités à l'oxyde d'éthylène sont conformes et approuvés pour la libération. (9)

## C. Contrôle de routine et libération du produit après stérilisation

La libération des lots de produits est assujettie à une surveillance et à un contrôle de routine visant à prouver que le produit a subi le procédé de stérilisation qui a été validé et spécifié.

Les données de chaque cycle de stérilisation sont consignées et conservées afin de justifier la conformité aux spécifications du procédé de stérilisation. Il convient de souligner que même lorsque des aspects du processus de stérilisation sont sous-traités, le fabricant de dispositifs médicaux demeure responsable de la validation, de la libération et de la distribution du produit stérilisé sur le marché. (2)

Les conditions nécessaires, pour attester de la conformité du procédé de stérilisation pour une charge spécifique, doivent être consignées, vérifiées, et approuvées avant que le produit ne puisse être intégré à la chaîne de distribution. Ces conditions englobent l'examen des données enregistrées lors de la stérilisation de routine, la comparaison avec les spécifications du procédé de stérilisation, la confirmation de l'absence de croissance de l'organisme d'essai présent dans tout indicateur biologique, et le contrôle des taux de résidus d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol.

### 1. Libération des produits en fonction de la présence ou de l'absence des courbes de dissipation

Concernant les taux de résidus, lors de la libération de lots de produits stérilisés à l'oxyde d'éthylène, il convient de recourir à l'une des deux méthodes suivantes : (44)



<b>Libération des produits en l'absence de courbes de dissipation</b>	<b>Libération des produits en présence de courbes de dissipation</b> <b>Validation de cinétique de désorption</b>
<p>Lorsqu'aucune courbe de dissipation n'est disponible pour un produit, le produit peut être libéré si les données obtenues lors des essais de dosage de l'oxyde d'éthylène et de l'ECH respectent les limites admissibles par dispositif en termes de résidus. La mesure pour chaque lot de stérilisation doit être faite selon une méthode d'extraction et de mesure validée.</p>	<p>Les courbes de dissipation fournissent une estimation du laps de temps nécessaire après la stérilisation pour que des produits ou des familles de produits atteignent leurs limites résiduelles, en particulier en ce qui concerne l'oxyde d'éthylène. La mise sur le marché des produits doit se conformer à des délais prédéterminés après la stérilisation et à des conditions spécifiées par des courbes de dissipation expérimentales, afin de respecter les limites des taux résiduels d'oxyde d'éthylène.</p> <p>La libération des produits fabriqués et stérilisés dans des conditions contrôlées peut être accomplie en disposant de données issues d'au moins trois lots de stérilisation traités à des moments différents. Pour la plupart des matériaux et dispositifs, la dissipation de l'oxyde d'éthylène suit une cinétique de premier ordre, définie expérimentalement comme le produit du logarithme népérien de la concentration en oxyde d'éthylène par le temps après stérilisation. La libération doit donc être basée sur le temps après la stérilisation au point où la droite de régression moyenne croise la valeur résiduelle maximale admissible. À partir de toutes les données provenant d'un nombre suffisant de points de mesure pour au moins trois lots du même produit, permettant l'établissement de la courbe de dissipation, une analyse de régression garantira la libération du produit avec une limite résiduelle dépassant 95 % de la limite prévisible, <math>L_p</math>, calculée.</p>

*Tableau 14 : Méthodes utilisées pour libérer un lot de produits stérilisés à l'oxyde d'éthylène*



## 2. Libération paramétrique

La libération paramétrique est une méthode permettant de libérer le produit comme étant stérile après la stérilisation, sans recourir aux indicateurs biologiques. Elle repose sur la démonstration que les paramètres physiques de la stérilisation respectent toutes les spécifications validées. Les données sont ainsi recueillies pour des paramètres de traitement supplémentaires, tels que l'analyse directe de l'humidité relative et de la concentration en oxyde d'éthylène de la chambre, afin de garantir la conformité du processus de stérilisation. La libération paramétrique est fondée sur un examen documenté des enregistrements de stérilisation plutôt que sur l'évaluation de la stérilité par des IB. (9)

## 3. Indicateurs chimiques

Des indicateurs chimiques externes peuvent être utilisés pour différencier les produits traités par stérilisation et ceux non traités. L'indicateur chimique externe, sous forme d'un ruban indicateur ou d'une étiquette, est apposé, le cas échéant, sur chaque emballage. Il n'indique pas si les paramètres nécessaires à la stérilisation sont satisfaits. Les indicateurs chimiques signalent par exemple les problèmes liés à un emballage défectueux, un chargement inadapté du stérilisateur, une surcharge de la chambre de stérilisation, un dysfonctionnement du stérilisateur, une mise en œuvre incomplète des paramètres de stérilisation ou un préconditionnement inadapté. Toutefois un résultat convenable donné par un indicateur chimique ne démontre pas la stérilité du dispositif. (79)

La libération du produit après stérilisation est conditionnée au contrôle du procédé utilisé en routine par rapport à la validation préalablement établie. La validation du procédé de stérilisation doit être maintenue au cours du temps à travers différents moyens de surveillance.



## D. Maintien de l'efficacité du procédé de stérilisation

### 1. Surveillance du procédé

L'efficacité continue du système de stérilisation utilisé est maîtrisée à travers l'exactitude et la fiabilité de l'instrumentation employée pour le contrôle et la surveillance.

En effet, afin de maintenir la conformité du procédé de stérilisation avec le niveau d'assurance de stérilité (NAS) requis pour le produit, il est crucial d'évaluer tout changement intervenant dans le produit, son emballage, les procédés et l'équipement. Il est recommandé d'utiliser un système complet de suivi des modifications du produit et de l'emballage.

La surveillance régulière de la charge biologique du produit vise à assurer la capacité continue de stérilisation de la charge du stérilisateur. En cas de changement significatif dans le nombre et/ou les types de micro-organismes, une évaluation de son impact potentiel sur la capacité du procédé de stérilisation à assurer une stérilisation correcte de la charge doit être effectuée. (17)

Il est impératif d'établir un programme documenté pour l'étalonnage des instruments utilisés dans le contrôle et la surveillance du procédé de stérilisation. Ceci garantit que le procédé maintient sa capacité à fournir un produit conforme au NAS et aux caractéristiques de performance requis. (9)

### 2. Maintenance de l'équipement

Pour maintenir l'efficacité du procédé de stérilisation, des maintenances préventives sont planifiées, suivies et réalisées conformément aux procédures puis sont enregistrées, conservées et revues.

Un équipement de stérilisation non étalonné ou mal entretenu peut conduire à l'enregistrement incorrect des paramètres du procédé pendant le cycle de stérilisation. Si ces données sont utilisées pour la libération du produit, cela peut entraîner la libération de charges de stérilisation qui n'ont pas été correctement stérilisées. (80)

### 3. Requalification

La revue annuelle de la Qualification d'Installation, de la Qualification Opérationnelle et de la Qualification de Performance est cruciale pour évaluer la nécessité d'une requalification supplémentaire. Cette évaluation doit englober la considération de la reconfirmation du produit à travers des études microbiologiques. L'objectif de la revue est de confirmer que l'effet cumulé des modifications mineures n'a pas compromis l'efficacité du procédé de stérilisation et que celui-ci n'a pas subi de modification accidentelle. La requalification n'est pas synonyme de revalidation mais les résultats, y compris les raisonnements à la base des décisions prises, doivent être consignés et effectués chaque année.



L'annexe D de la norme NF EN ISO 11135 : 2014 recommande d'effectuer un cycle de qualification de performance microbiologique et des mesures de la température et de l'humidité (qualification de performance microbiologique/qualification de performance physique réduite) au moins tous les deux ans pour s'assurer que tous les changements du produit ou du procédé de stérilisation sont correctement enregistrés.

La requalification peut également inclure la vérification que, en cas de modification des spécifications du procédé de stérilisation, le produit reste conforme aux limites autorisées pour les résidus d'oxyde d'éthylène.

Il existe 2 raisons nécessitant la revalidation :

- La revalidation après introduction d'un changement,
- La revalidation périodique

Revalidation	
Après introduction d'un changement	Périodique
Systematique après changement(s) dans le processus réel pouvant affecter la qualité ou son statut de validation	<p>Tous les ans, revue de la QI, QO et QP</p> <p>Tous les deux ans, Qualification de Performance Microbiologique/Qualification de Performance Physique Réduite</p>
Systematique après tendance(s) négative(s) des indicateurs de qualité	
Systematique après modification(s) de la conception du produit qui affecte le processus	
Systematique après le transfert des processus d'un établissement à l'autre	
Systematique après modification de l'application de la procédure	
Systematique après changement de stérilisateur	
Changement ou évolution d'une norme relative à la stérilisation par oxyde d'éthylène	

*Tableau 15 : Conditions nécessitant la requalification*

Trois options de requalification sont envisageables après la revue annuelle :

- 1. Qualification Complète** : Cette option implique une qualification complète en termes de performance physique et microbiologique. Elle peut être nécessaire en cas de modification significative de la conception, de la configuration produit/emballage (entraînant un



changement de la condition "la plus défavorable"), de la conception du procédé, ou de l'équipement/du service.

**2. Qualification de Performance Microbiologique/Qualification de Performance Physique Réduite :**

Cette option peut être nécessaire pour vérifier la résistance continue du DEP interne dans la charge de stérilisation du produit par rapport à la résistance de la charge biologique, ou après un intervalle défini, afin de démontrer qu'aucun changement accidentel ne s'est produit depuis la dernière étude de requalification. Cette requalification comprend généralement au moins un cycle partiel ou un demi-cycle d'exposition, avec la mesure de la température et de l'humidité de la charge de stérilisation. Les cycles partiels dans une chambre de mise au point peuvent également être utilisés pour soutenir un programme de requalification, mais la requalification de la chambre de production doit être effectuée dans la chambre de production elle-même.

**3. Aucune Qualification Physique ou Microbiologique Nécessaire :**

Dans des circonstances où il n'y a pas de modification du produit, de l'emballage, de l'équipement/des services ni du procédé, et où la chambre présente des performances acceptables, et que l'examen technique atteste de la fiabilité du procédé de stérilisation de routine au cours de la période d'intervention, le jugement d'un professionnel peut justifier qu'aucune requalification physique ou microbiologique n'est nécessaire avant le prochain examen.(9)

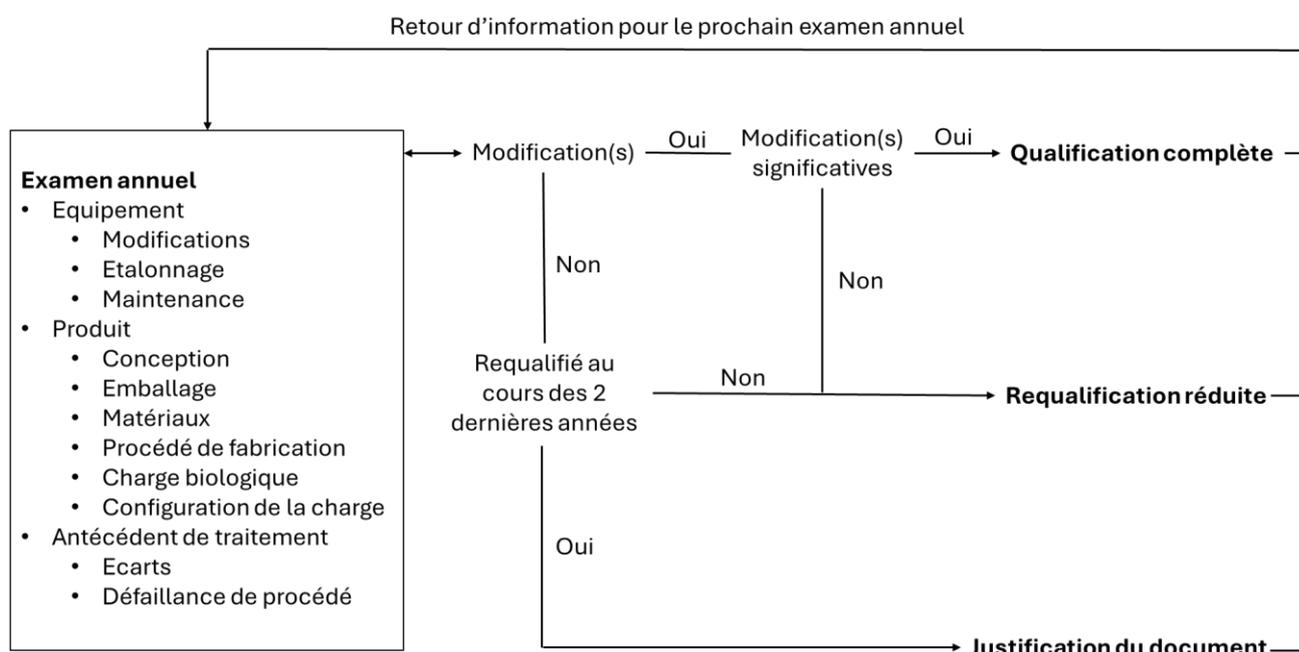


Figure 21 : Arbre de décision pour la requalification (9)



#### 4. Evaluation des modifications

Toute modification apportée aux opérations de fabrication, au produit, à l'équipement de stérilisation et/ou au procédé de stérilisation doit faire l'objet d'une évaluation quant à son impact sur l'efficacité du procédé de stérilisation. Les résultats de cette évaluation, y compris les raisons sous-jacentes aux décisions prises, doivent être consignés.

Un procédé peut être évalué équivalent à un procédé d'ores et déjà évalué. En effet, l'équipement de stérilisation, fournissant des paramètres de procédés identiques et ayant déjà subi l'intégralité de la qualification de l'installation et de la qualification opérationnelle, doit être qualifié de l'une des deux manières suivantes :

- De la même manière que la chambre originale, c'est-à-dire une qualification de performance complète.
- En utilisant une qualification de performance microbiologique réduite, démontrant l'atteinte du niveau requis de létalité microbiologique, ainsi qu'une qualification de performance physique confirmant l'uniformité de la température et de l'humidité de la charge de stérilisation, tout en assurant le contrôle par la chambre de production. La justification de cette qualification réduite doit être enregistrée et documentée. (9)

#### 5. Evaluation de l'équivalence de procédé et de produit

Le Rapport d'information technique AAMI TIR 28 : 2016 fournit des conseils pour l'adoption de produits nouveaux ou modifiés dans un processus de stérilisation validé existant et pour la détermination de l'équivalence d'un processus de stérilisation effectué avec différents équipements. (81)

##### a) Equivalence du procédé

L'équivalence du procédé constitue une méthode visant à prouver que deux ensembles, ou plus, d'équipements fournissent le même procédé de stérilisation validé. C'est-à-dire qu'un procédé peut être validé par équivalence d'un autre procédé pour lequel une qualification de performance complète a été faite. Cette approche ne requiert pas une identité physique entre les équipements. Même si les paramètres fournis par chaque équipement ne sont pas statistiquement identiques, les procédés peuvent être considérés comme équivalents s'ils sont tous capables d'exécuter le procédé dans les limites prédéfinies et validées.

L'objectif de l'équivalence du procédé entre plusieurs équipements est de réduire la nécessité d'essais approfondis et, par conséquent, le coût économique pour qualifier le procédé.

La validation complète du procédé de stérilisation, c'est-à-dire QI QO QP, est réalisée pour le stérilisateur initial, ensuite le(s) stérilisateur(s) additionnel(s) peut(vent) être soumis à une qualification de performance réduite, à condition que ces équipements additionnels aient déjà passé avec succès la qualification d'installation et la qualification opérationnelle.

L'établissement de l'équivalence du procédé par qualification de performance réduite implique l'analyse des données du procédé en conjonction avec une évaluation microbiologique. Il est



nécessaire que les données du procédé démontrent que l'équipement en question fonctionne dans une plage de contrôle acceptable, assurant une fourniture fiable des paramètres validés au produit. De plus, l'analyse des données doit confirmer que le procédé respecte les tolérances définies pour les paramètres validés, tandis que l'évaluation microbiologique doit prouver l'atteinte du Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) requis à  $10^{-6}$  microorganismes.

Lors de l'évaluation microbiologique, un cycle partiel ou demi-cycle est réalisé pour attester que le procédé de stérilisation peut garantir le niveau d'assurance stérile minimal requis pour le produit spécifié, dans tous les équipements évalués.

Il est nécessaire de consigner toutes les décisions liées aux résultats de l'analyse, permettant de déterminer si l'équipement candidat peut être considéré comme équivalent au procédé de stérilisation existant. (16)

### b) Equivalence du produit

Une famille de produits désigne un groupe de produits préalablement définis comme similaires ou équivalents aux fins de validation de charge biologique, de biocompatibilité, de dosage des résidus ou de stérilisation. En annexe B figure un exemple de famille définie comme équivalente pour le dosage des résidus de stérilisation.

Lorsqu'il s'agit de la validation de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, une famille de produits se réfère généralement aux produits réunis dans le but de confirmer que la concentration d'oxyde d'éthylène requise a été correctement délivrée aux produits au cours de la qualification de la performance microbiologique. Une famille de produits peut inclure différentes combinaisons de produits similaires. Par exemple, une famille de produits de pansements de mêmes matériaux mais qui diffère dans leurs dimensions.

L'utilisation de familles de produits simplifie le processus de validation, car tous les produits au sein d'une famille sont supposés représenter une épreuve équivalente ou moindre pour le processus de stérilisation par rapport au produit de référence de la famille. La famille de produits peut être symbolisée par le produit le plus difficile à stériliser, souvent appelé « produit de référence » ou « worst case ».

L'évaluation de l'équivalence du produit repose sur une évaluation en lien avec les critères suivants :

- Les effets secondaires de la stérilisation pour le produit,
- Les effets de conception du produit,
- Les effets des matériaux et des caractéristiques du produit,
- Les effets du système de barrière stérile,
- Les effets de la configuration de charge de stérilisation.

Si les résultats de l'évaluation technique indiquent que le produit candidat et la famille de produits présentent des similitudes et que les différences entre eux sont jugées négligeables ou représentent



un défi moindre par rapport au produit de référence déjà validé, le produit candidat peut être intégré dans la famille de produits sans nécessiter de validation supplémentaire.

Cependant, si l'on constate que le produit candidat pose un défi plus important pour le processus de stérilisation, c'est-à-dire qu'il ne répond pas aux critères requis pour être intégré dans une famille de produits existante, alors une qualification complète de la performance est réalisée.

De la même façon que pour l'équivalence du procédé, l'ajout d'un produit à un procédé de stérilisation validé est autorisé s'il est considéré comme une épreuve équivalente ou inférieure à celle d'un produit de référence validé. (16) (81)

En définitive, la surveillance du procédé de stérilisation, la maintenance de ses équipements et la requalification régulière de la validation du procédé, après avoir évalué les modifications et les équivalences de procédés ou de produits possibles, permettent de garantir le maintien de l'efficacité du procédé de stérilisation à partir de résultats fiables et documentés.





## V. Conclusion

Les différentes validations de procédés sur la stérilisation par oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux, confirment l'efficacité de la technique. Développée dans les années 50, la stérilisation par oxyde d'éthylène a longtemps été une méthode privilégiée dans l'industrie des dispositifs médicaux en raison de sa capacité à pénétrer les matériaux complexes sans les endommager. Cependant, l'analyse critique effectuée au cours de cette thèse met en lumière certaines limites significatives.

Sur le plan économique, la stérilisation à l'oxyde d'éthylène implique des coûts élevés, notamment en termes d'investissements en équipements spécialisés et de temps de cycle prolongé. Ces contraintes temporelles peuvent avoir un impact sur la disponibilité des dispositifs médicaux, en particulier dans des situations d'urgence.

Quant à l'aspect environnemental, l'oxyde d'éthylène est considéré comme un polluant et est classé comme cancérigène sur le plan sanitaire. Malgré la définition d'un seuil limite à ne pas excéder, les préoccupations croissantes concernant son impact sur la santé des travailleurs et sur l'environnement soulignent la nécessité de solutions alternatives plus durables.

En ouvrant la réflexion sur d'autres méthodes, la stérilisation par irradiation apparaît comme une option efficace, économique, intéressante par sa durée réduite, respectueuse de l'environnement et surtout respectueuse de la santé des personnes. La stérilisation par irradiation des dispositifs médicaux est un processus qui utilise des rayonnements ionisants tels que les rayons gamma, les rayons X ou les faisceaux d'électrons pour détruire les microorganismes présents sur les dispositifs médicaux, assurant ainsi leur stérilité. Ce processus peut être utilisé pour stériliser des dispositifs médicaux et des produits pharmaceutiques sensibles à la chaleur et à l'humidité. Le processus d'irradiation agit en endommageant l'ADN des microorganismes, les rendant incapables de se reproduire. Cela permet d'atteindre une stérilisation efficace sans utiliser de produits chimiques ou de chaleur excessive qui pourraient endommager certains matériaux. Cependant, il est important de noter que tous les matériaux et produits ne sont pas compatibles avec ce type de stérilisation, et des études de validation sont nécessaires pour garantir l'efficacité et l'innocuité du processus sur tel ou tel produit spécifique. La stérilisation par irradiation est soumise à une surveillance rigoureuse pour garantir la conformité aux normes de qualité et de sécurité. Cette méthode émerge ainsi comme une alternative prometteuse, offrant un équilibre optimal entre efficacité, économie, respect de l'environnement et de la santé des personnes dans le domaine de la stérilisation des dispositifs médicaux.(82)

Le choix des méthodes de stérilisation des dispositifs médicaux y compris par utilisation de l'oxyde d'éthylène doit être réalisé avec beaucoup de discernement en fonction des dispositifs et situations à traiter. Le champ de la stérilisation des dispositifs médicaux évolue, et cette thèse souligne l'enjeu fondamental de continuer à rechercher des méthodes plus efficaces, économiques et sans danger



pour les personnes. L'exploration et le développement de nouvelles technologies de stérilisation sont effectivement essentiels pour répondre efficacement aux besoins de l'industrie médicale tout en minimisant les risques pour l'environnement, la santé et la vie.

## VI. Bibliographie

1. AFNOR. NF EN ISO 11139:2018 [Internet]. Disponible sur: <https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-11139/sterilisation-des-produits-de-sante-vocabulaire-des-termes-utilises-dans-le/fa178949/81668>
2. AFNOR. ISO. ISO 13485 : 2016. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/59752.html>
3. Economie Gouv. Dispositifs médicaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Dispositifs-medicaux>
4. 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. ) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
5. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN 556-1 : 2001. Disponible sur: <https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-5561/sterilisation-des-dispositifs-medicaux-exigences-relatives-aux-dispositifs-/fa104541/19498>
6. David Houot. Formation à la stérilisation par oxyde d'éthylène. ExpeReg Consulting & Expertise; 2023.
7. STERIS. Procédé et services de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OEt) [Internet]. STERIS AST. Disponible sur: <https://www.steris-ast.com/fr/solutions/oxyde-dethylene/>
8. RSD Industrial Sterilization. Equipement Autoclave Oxyde d'éthylène [Internet]. Disponible sur: <https://www.rsd-engineering.com/fr/sterilisation-oxyde-ethylene/autoclave-sterilisation-oxyde-d-ethylene>
9. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 11135 : 2014. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-11135/sterilisation-des-produits-de-sante-oxyde-dethylene-exigences-de-developpem/fa152652/84902>
10. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 10993-7/A1 : 2022. Disponible sur: <https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-109937-a1/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-7-residus-de-sterilis/fa189498/319585>
11. 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 [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://archive.anism.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bb4f8e8409ffd6c6562e1d68671d90a8.pdf](https://archive.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bb4f8e8409ffd6c6562e1d68671d90a8.pdf)
12. Goulet D., Deweerdt C., Valence B., Calop J. Fiches de stérilisation - Revue HYGIENES [Internet]. HEALTH & CO – BP 14 – 69 144 Rillieux-Crépieux; 2003. Disponible sur:



[https://www.sf2s-sterilisation.fr/wp-content/uploads/2016/08/fichesterilisation-hygiene\\_2003-1-2.pdf](https://www.sf2s-sterilisation.fr/wp-content/uploads/2016/08/fichesterilisation-hygiene_2003-1-2.pdf)

13. Galtier F. La Stérilisation - Arnette. mars 1998;234.
14. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 11607-1 : 2020. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-116071/emballages-des-dispositifs-medicaux-sterilises-au-stade-terminal-partie-1-e/fa189062/84850>
15. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 11607-2 : 2020. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-116072/emballages-des-dispositifs-medicaux-sterilises-au-stade-terminal-partie-2-e/fa189063/84845>
16. AAMI Advancing Safety in Health Technology. Default. AAMI TIR17 : 2017. Disponible sur: <https://www.aami.org/detail-pages/product/aami-tir172017-pdf-a152e000006j601qaa>
17. AFNOR. Afnor EDITIONS. [cité 29 janv 2024]. NF EN ISO 11737-1: 2018. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-117371/sterilisation-des-produits-de-sante-methodes-microbiologiques-partie-1-dete/fa187002/80554>
18. Block SS. Disinfection, Sterilization, and Preservation. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1448 p.
19. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 11138-1 : 2017. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-111381/sterilisation-des-produits-de-sante-indicateurs-biologiques-partie-1-exigen/fa188155/78301>
20. BIGlobalFrench.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.lhybride.info/media/files/BIGlobalFrench.pdf>
21. AFNOR. Afnor EDITIONS. [cité 29 janv 2024]. NF EN ISO 11737-2 : 2020. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-117372/sterilisation-des-produits-de-sante-methodes-microbiologiques-partie-2-cont/fa190424/85468>
22. UFAG Laboratorien AG. Dépôts d'oxyde d'éthylène [Internet]. Disponible sur: <https://www.ufag-laboratorien.ch/fr/analyses-de-dispositifs-medicaux/depots-doxyde-dethylene/>
23. Synthèse d'amines par ouverture d'époxydes [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.quimicaorganica.org/fr/reactions-des-amines/3000-synthese-d-amines-par-ouverture-d-epoxydes.html>
24. INRS. Oxyde d'éthylène (FT 70). Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_70](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70)
25. IARC. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide) [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/1-3->



Butadiene-Ethylene-Oxide-And-Vinyl-Halides-Vinyl-Fluoride-Vinyl-Chloride-And-Vinyl-Bromide--  
2008

26. CLP. Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. 2009. Produits chimiques : classification, étiquette et emballage. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-chimiques-classification-etiquette-et-emballage>
27. INRS. 1,2-Dichloroéthane (FT 54). Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_54](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_54)
28. INRS. Éthylène-glycol (FT 25). Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_25](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_25)
29. Nouvel observateur. L'Obs. 2011. Biberons toxiques : celle par qui le scandale a éclaté. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/societe/20111118.OBS4803/biberons-toxiques-celle-par-qui-le-scandale-a-eclate.html>
30. Nouvel observateur. L'Obs. 2012 [cité 28 janv 2024]. Biberons toxiques : « Victoire ! » Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/societe/20120413.OBS6161/biberons-toxiques-victoire.html>
31. Europe 1. Europe 1. 2011. Des biberons toxiques à la maternité ? Disponible sur: <https://www.europe1.fr/societe/Des-biberons-toxiques-a-la-maternite-344296>
32. Favereau E. Libération. Inquiétudes autour du biberon à usage unique. Disponible sur: [https://www.liberation.fr/societe/2011/11/21/inquietudes-autour-du-biberon-a-usage-unique\\_776127/](https://www.liberation.fr/societe/2011/11/21/inquietudes-autour-du-biberon-a-usage-unique_776127/)
33. La Dépêche. ladepeche.fr. Une enquête ouverte sur des biberons stérilisés avec un gaz cancérigène. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2011/11/17/1217972-une-enquete-ouverte-sur-des-biberons-sterilises-avec-un-gaz-cancerogene.html>
34. Le Figaro. Le Figaro Santé. 2011. Une enquête ordonnée sur la toxicité des tétines. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/11/17/15823-enquete-ordonnee-sur-toxicite-tetines>
35. Le Monde. Ouverture d'une enquête sur des biberons stérilisés avec du gaz cancérigène. Le Monde.fr [Internet]. 17 nov 2011; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/11/17/ouverture-d-une-enquete-sur-des-biberons-sterilises-avec-du-gaz-cancerogene\\_1605520\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/11/17/ouverture-d-une-enquete-sur-des-biberons-sterilises-avec-du-gaz-cancerogene_1605520_3244.html)
36. CISMef. CISMef [Internet]. Rouen University Hospital; Disponible sur: <https://www.cismef.org/page/alimentation-au-biberon>
37. HCSP. Recommandations pour la stérilisation des biberons en établissements de santé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 janv. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=984>



38. Handlos V. Ethylene chlorohydrin formation in radiation- and ethylene oxide-sterilized poly(vinyl chloride). *Biomaterials*. 1 mars 1984;5(2):86-8.
39. INRS. 2-chloroéthanol - une fiche SubstanceCaratexAG - Publications et outils - INRS [Internet]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/caratex/SubstanceCaratexAG.html?refINRS=CARATEX\\_substance\\_223](https://www.inrs.fr/publications/bdd/caratex/SubstanceCaratexAG.html?refINRS=CARATEX_substance_223)
40. Andersson K, Levin JO, Lindahl R, Nilsson CA. Sampling of epichlorohydrin and ethylene chlorohydrin in workroom air using Amberlite XAD-7 resin. *Chemosphere*. 1 janv 1981;10(2):143-6.
41. MSDS 2-chloroéthanol, 99+ %, Thermo Scientific Chemicals | Fisher Scientific [Internet]. Disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/2-chloroethanol-99-thermo-scientific-1/10367600>
42. Fattori A, Arfeuille G, Parratte T, Gantzer J, Olagne J, Lannes B, et al. Une intoxication de diagnostic histologique. *Ann Pathol*. 1 nov 2021;41(6):549-53.
43. Hari PR, Naseerali CP, Sreenivasan K. A sensitive estimation of residual ethylene glycol in ethylene oxide sterilized medical devices by HPLC with electrospray ionization mass spectrometric detection. *J Chromatogr B*. 15 janv 2009;877(3):328-32.
44. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 10993-7 : 2008. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-109937/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-7-residus-de-sterilis/fa113577/963>
45. Légifrance. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=40202>
46. Directive 84/360/CEE du Conseil relative à la lutte contre la pollution atmosphérique en provenance des installations industrielles.
47. Directive 96/61/CE du Conseil du 24 septembre 1996 relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution.
48. Nv C. 1.3. Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité.
49. du 24 juillet 1980 CONCERNANT L'EMPLOI D'OXYDE D'ETHYLENE PRISE EN APPLICATION DU REGLEMENT DE SECURITE CONTRE LES RISQUES D'INCENDIE ET DE PANIQUE DANS LES ETABLISSEMENTS RECEVANT DU PUBLIC.
50. Arrêté du 6 mai 1997 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous l'une ou plusieurs des rubriques nos 4720 ou 4721 - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000383619>



51. Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000204891>
52. France B nationale de. BnF-Professionnels : Conservation - Effluents des installations de désinfection à l'oxyde d'éthylène : réglementation et dispositifs de traitement [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: [https://multimedia-ext.bnf.fr/lettres/conservation/html/cn\\_act\\_num09\\_art2.htm](https://multimedia-ext.bnf.fr/lettres/conservation/html/cn_act_num09_art2.htm)
53. Article R4412-149 - Code du travail - Légifrance [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000039790467/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039790467/)
54. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Darden B, Wilcox AJ. Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiol Camb Mass*. juill 1996;7(4):363-8.
55. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Niemi ML, Vainio H. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J Clin Res Ed*. 20 nov 1982;285(6353):1461-3.
56. Gresie-Brusin DF, Kielkowski D, Baker A, Channa K, Rees D. Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *Int Arch Occup Environ Health*. juill 2007;80(7):559-65.
57. Ethylene Oxide (Cicads 54, 2003) [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad54.htm>
58. Wass U, Belin L, Delin K. Longitudinal study of specific IgE and IgG antibodies in a patient sensitized to ethylene oxide through dialysis. *J Allergy Clin Immunol*. oct 1988;82(4):679-85.
59. Jay WM, Swift TR, Hull DS. Possible relationship of ethylene oxide exposure to cataract formation. *Am J Ophthalmol*. juin 1982;93(6):727-32.
60. IARC Publications Website - Chemical Agents and Related Occupations [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Chemical-Agents-And-Related-Occupations-2012>
61. Mikoczy Z, Tinnerberg H, Björk J, Albin M. Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972-2006. *Int J Environ Res Public Health*. juin 2011;8(6):2009-19.
62. Jinot J, Fritz JM, Vulimiri SV, Keshava N. Carcinogenicity of ethylene oxide: key findings and scientific issues. *Toxicol Mech Methods*. juin 2018;28(5):386-96.
63. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-1 : 2016. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146441/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-1-classificati/fa162637/46904>



64. AFNOR. Afnor EDITIONS. [cité 29 janv 2024]. NF EN ISO 14644-2 : 2016. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146442/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-2-surveillance/fa162636/46900>
65. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-3 : 2019. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146443/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-3-methodes-des/fa129012/84211>
66. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-5 : 2004. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/en-gb/standard/nf-en-iso-146445/cleanrooms-and-associated-controlled-environments-part-5-operations/fa113974/24384>
67. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-7 : 2004. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146447/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-7-dispositifs-/fa108364/24391>
68. AFNOR. Afnor EDITIONS. ISO 14644-12:2018. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/iso-14644122018/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-12-specificati/xs128898/127562>
69. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-13 : 2017. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-1464413/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-13-nettoyage-d/fa177379/79585>
70. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-14 : 2016. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-1464414/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-14-evaluation-/fa176590/58201>
71. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-16 : 2019. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-1464416/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-16-efficacite-/fa182366/83330>
72. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 14644-15 : 2018. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-1464415/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-15-evaluation-/fa185063/80329>
73. AFNOR. Afnor EDITIONS. BS EN ISO 14644-17:2021. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/bs-en-iso-14644172021/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes/eu169612/254042>
74. AFNOR. Afnor EDITIONS. ISO/DIS 14644-18 : 2022. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/iso-dis-1464418/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-18-evaluation-/xs142135/335154>
75. STERIS. Structure d'un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène [Internet]. STERIS AST. Disponible sur: <https://www.steris-ast.com/fr/techtip/structure-dun-sterilisateur-a-loxyde-dethylene/>
76. GETINGE. GEE Ethylene Oxide (EO) Sterilizers [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.getinge.com/me/products/gee-ethylene-oxide-eo-sterilizers/>



77. Stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène : 3 critères de choix à prendre en compte [Internet]. DeviceMed.fr. 2016 [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/equipements-de-production-et-techniques-de-fabrication/sterilisation/sterilisateurs-a-loxyde-dethylene-3-criteres-de-choix-a-prendre-en-compte/5098>
78. Yvan BONGRAUD. La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. 2021.
79. Afnor EDITIONS [Internet]. [cité 19 févr 2024]. NF EN ISO 11140-1. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-111401/sterilisation-des-produits-de-sante-indicateurs-chimiques-partie-1-exigence/fa171145/44664>
80. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 10012 : 2003. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-10012/systemes-de-management-de-la-mesure-exigences-pour-les-processus-et-les-equ/fa116340/587>
81. AAMI TIR28: 2016 - Product adoption and process equivalence for ethylene oxide sterilization [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://webstore.ansi.org/standards/aami/aamitir282016>
82. AFNOR. Afnor EDITIONS. NF EN ISO 11137-1 : 2016. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-111371/sterilisation-des-produits-de-sante-irradiation-partie-1-exigences-relative/fa059990/46609>



## VII. Annexes

### A. Fiche de données de sécurité (FDS) de l'oxyde d'éthylène

	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 1/13
		Edition révisée n° : 10.0 Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

**RUBRIQUE 1: Identification de la substance/du mélange et de la société/entreprise**
**1.1. Identificateur de produit**

Nom commercial	Oxyde d'éthylène
Description chimique	Oxyde d'éthylène
N° CAS	75-21-8
N° CE	200-849-9
N° Index	603-023-00-X
N° d'enregistrement	01-2119432402-53
Formule chimique	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O

**1.2. Utilisations identifiées pertinentes de la substance ou du mélange et utilisations déconseillées**

Utilisations pertinentes identifiées	Industriel et professionnel Gaz de test ou d'étalonnage Utilisation en laboratoire Réaction chimique/synthèse Contacter le fournisseur pour plus d'information sur l'utilisation
Utilisations déconseillées	Utilisation grand public déconseillée

**1.3. Renseignements concernant le fournisseur de la fiche de données de sécurité**

Société	MULTIGAS Route de l'Industrie 102 CH-1564 Domdidier
Téléphone	+41 (0) 26 676 94 94
Adresse e-mail	<a href="mailto:info@multigas.ch">info@multigas.ch</a>

**1.4. Numéros d'appel d'urgence**

145 (Centre de toxicologie Zurich) ou +41 (0) 44 251 51 51  
 +41 (0) 26 676 94 94 (Multigas)

**RUBRIQUE 2: Identification des dangers**
**2.1. Classification de la substance ou du mélange**

Classification selon le règlement (CE) N° 1272/2008 (CLP)

Dangers physiques	Gaz inflammables, Catégorie 1	H220
	Gaz chimiquement instables, Catégorie A	H230

	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 2/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

Dangers pour la santé	Gaz sous pression : Gaz liquéfié	H280
	Corrosif/irritant pour la peau, Catégorie 2	H315
	Lésions oculaires graves/irritation oculaire, Catégorie 2	H319
	Toxicité aiguë (inhalation: gaz) Catégorie 3	H331
	Toxicité spécifique pour certains organes cibles — Exposition unique, Catégorie 3	H335
	Mutagénicité sur les cellules germinales, Catégorie 1B	H340
	Cancérogénicité, Catégorie 1B	H350
	Toxicité spécifique pour certains organes cibles — Exposition répétée, Catégorie 1	H372

Pour le texte complet des Phrases-H mentionnées dans ce chapitre, voir section 16

## 2.2. Éléments d'étiquetage

Étiquetage selon le règlement (CE) N° 1272/2008 [CLP]

Pictogrammes de danger	   
Mention d'avertissement	Danger
Mentions de danger	<p>H220 Gaz extrêmement inflammable</p> <p>H230 Peut exploser même en l'absence d'air</p> <p>H280 Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur</p> <p>H315 Provoque une irritation cutanée</p> <p>H319 Provoque une sévère irritation des yeux</p> <p>H331 Toxique par inhalation</p> <p>H335 Peut irriter les voies respiratoires</p> <p>H340 Peut induire des anomalies génétiques</p> <p>H350 Peut provoquer le cancer</p> <p>H372 Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée</p>
Conseils de prudence	<p>P202 Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité</p>



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 3/13
		Edition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

P210	Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer
P260	Ne pas respirer les gaz, vapeurs
P280	Porter des gants de protection, des vêtements de protection, un équipement de protection des yeux, un équipement de protection du visage
P302+P352	EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau
P304+P340+P315	EN CAS D'INHALATION : transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer. Consulter immédiatement un médecin
P305+P351+P338+P315	EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Consulter immédiatement un médecin
P308+P313	EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: Demander un avis médical
P332+P313	En cas d'irritation cutanée: consulter un médecin
P377	Fuite de gaz enflammé: Ne pas éteindre si la fuite ne peut pas être arrêtée sans danger
P381	En cas de fuite, éliminer toutes les sources d'ignition
P410+P403	Protéger du rayonnement solaire. Stocker dans un endroit bien ventilé
P405	Garder sous clé

### 2.3. Autres dangers

Aucun

## RUBRIQUE 3: Composition/informations sur les composants

### 3.1. Substances

Nom	Identificateur de produit	Concentration	Classification
Oxyde d'éthylène	(N° CAS) 75-21-8 (N° CE) 200-849-0 (N° index) 603-023-00-X (N° REACH) 01-2119432402-53	<= 100%	Flam. Gas 1, H220 Chem. Unst. Gas A, H230 Press. Gas (Liq.), H280 Acute Tox. 3 (Inhalation: gas), H331 Skin Irrit. 2, H315 Eye Irrit. 2, H319 Muta. 1B, H340 Carc. 1B, H350 STOT SE 3, H335 STOT RE 1, H372

Pour le texte complet des Phrases-H mentionnées dans ce chapitre, voir section 16.

Ne contient pas d'autres composants ni impuretés qui pourraient modifier la classification du produit.

	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 4/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

### 3.2. Mélanges

Non déterminé

## RUBRIQUE 4: Premiers secours

### 4.1. Description des premiers secours

<b>Conseils généraux</b>	Consulter un médecin. Montrer cette fiche de données de sécurité au médecin traitant
<b>En cas d'inhalation</b>	En cas d'inhalation, transporter la personne hors de la zone contaminée. En cas d'arrêt respiratoire, pratiquer la respiration artificielle. Consulter un médecin
<b>En cas de contact avec la peau</b>	Laver au savon avec une grande quantité d'eau
<b>En cas de contact avec les yeux</b>	Rincer immédiatement et abondamment les yeux avec de l'eau pendant au moins 15 minutes. Consulter un médecin
<b>En cas d'ingestion</b>	Ne pas faire vomir. Ne jamais rien faire avaler à une personne inconsciente. Consulter un médecin

### 4.2. Principaux symptômes et effets, aigus et différés

Peut causer une irritation de la cornée (avec un trouble temporaire de la vue)

Peut causer une irritation de la peau

Peut causer une irritation des voies respiratoires, des étouffements, des toux, une sensation de brûlure de la gorge avec une sensation de contraction du larynx et des difficultés respiratoires

Se reporter à la section 11

### 4.3. Indication des éventuels soins médicaux immédiats et traitements particuliers nécessaires

Donnée non disponible

## RUBRIQUE 5: Mesures de lutte contre l'incendie

### 5.1. Moyens d'extinction

<b>Moyens d'extinction appropriés</b>	Dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales, à condition de pouvoir stopper toute fuite. Dans le cas contraire, il est préférable d'éloigner de la flamme tout autre élément combustible et de laisser brûler
	Refroidir à l'aide d'un brouillard d'eau les fûts exposés ou ayant été exposés au feu, sachant que l'oxyde d'éthylène continue à brûler en présence d'eau jusqu'à dilution dans 22 fois son volume
<b>Moyens d'extinction inappropriés</b>	Ne pas utiliser de jet d'eau



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 5/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

### 5.2. Dangers particuliers résultant de la substance ou du mélange

**Risques spécifiques**

En cas d'incendie ou de chaleur excessive, des produits de décomposition dangereux peuvent se former

L'exposition au feu peut entraîner la rupture et l'explosion des récipients

**Produits de combustion dangereux**

En cas d'incendie la décomposition thermique peut conduire aux fumées toxiques et/ou corrosives suivantes: monoxyde de carbone

### 5.3. Information supplémentaire

Les récipients fermés peuvent être refroidis au moyen d'eau pulvérisée

## **RUBRIQUE 6: Mesures à prendre en cas de déversement accidentel**

### 6.1. Précautions individuelles, équipement de protection et procédures d'urgence

Éviter de respirer les vapeurs, les brouillards de pulvérisation ou les gaz

Assurer une ventilation adéquate

Enlever toute source d'ignition

Évacuer le personnel vers des endroits sûrs

Attention aux vapeurs qui s'accumulent en formant des concentrations explosives. Les vapeurs peuvent s'accumuler dans les zones basses

Équipement de protection individuel, voir section 8

### 6.2. Précautions pour la protection de l'environnement

Essayer d'arrêter la fuite

### 6.3. Méthodes et matériel de confinement et de nettoyage

Ventiler la zone

Maintenir la zone évacuée et débarrassée de toute source d'inflammation jusqu'à l'évaporation complète du liquide répandu (sol débarrassé de givre)

Laver la zone à l'eau. Laver abondamment à l'eau l'équipement contaminé, et les endroits où s'est produite la fuite

### 6.4. Référence à d'autres rubriques

Voir aussi les sections 8 et 13.

## **RUBRIQUE 7: Manipulation et stockage**

### 7.1. Précautions à prendre pour une manipulation sans danger

Éviter l'exposition - se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation. Éviter le contact avec la peau et les yeux. Éviter de respirer les vapeurs ou le brouillard



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 6/13
		Edition révisée n° : 10.0 Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles - Ne pas fumer  
Prendre des mesures pour éviter l'accumulation de charges électrostatiques

Pour les précautions, voir section 2.2

### 7.2. Conditions d'un stockage sûr, y compris d'éventuelles incompatibilités

Entreposer dans un endroit frais. Tenir le récipient bien fermé dans un endroit sec et bien aéré

Température de stockage recommandée 2 - 8 °C

### 7.3. Utilisation(s) finale(s) particulière(s)

Aucune

## **RUBRIQUE 8: Contrôles de l'exposition/protection individuelle**

### 8.1. Paramètres de contrôle

Composants avec valeurs limites d'exposition professionnelle

Composant	N° CAS	Valeur type d'exposition	Paramètre de contrôle	Source
Oxyde d'éthylène	75-21-8	VME	1 ppm	SUNA : Valeurs limites d'exposition aux postes de travail
			2 mg/m <sup>3</sup>	
		VLE	-	SUNA : Valeurs limites d'exposition aux postes de travail
			-	

### 8.2. Contrôles de l'exposition

#### 8.2.1. Contrôles techniques appropriés

Maintenir une ventilation d'extraction appropriée localement et de l'ensemble

Utiliser des détecteurs avec alarme quand des gaz toxiques peuvent s'échapper

#### 8.2.2. Équipements de protection individuelle

##### Protection des yeux/du visage

Porter des lunettes de sécurité étanches et un écran facial lors des opérations de transvasement ou de déconnexion des lignes de transfert.  
Norme EN 166

##### Protection de la peau

Manipuler avec des gants.

Les gants de protection sélectionnés doivent satisfaire aux spécifications de la Directive EU 89/686/CEE et au standard EN 374 qui en dérive

Contact par éclaboussures

Matériau: caoutchouc butyle



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 7/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

épaisseur minimum: 0,3 mm  
 délai de rupture: 10 min  
 Contact de longue durée  
 Matière: caoutchouc butyle  
 Temps de pénétration: > 480 min  
 Épaisseur du gant: 0,7 mm

Disposer d'un vêtement de protection approprié, résistant aux produits chimiques, prêt à être utilisé en cas d'urgence. Norme EN943-1

#### Protection respiratoire

Appareil respiratoire autonome (ARA) ou un masque à air à pression positive doivent être utilisés dans des atmosphères sous oxygénées Norme EN 137 - Dispositif autonome à air comprimé et masque complet du visage

#### 8.2.3. Contrôles d'exposition ambiante

-

### RUBRIQUE 9: Propriétés physiques et chimiques

#### 9.1. Informations sur les propriétés physiques et chimiques essentielles

Aspect	
• État physique à 20°C / 101.3kPa	Gaz
• Couleur	Incolore
Odeur	Ethérée
Seuil olfactif	Donnée non disponible
pH	Donnée non disponible
Point de fusion / Point de congélation	-112°C
Point d'ébullition	10.4°C
Point d'éclair	-57°C (Coupelle fermée)
Vitesse d'évaporation	Donnée non disponible
Inflammabilité (solide, gaz)	Gaz extrêmement inflammable
Limites d'explosivité	2.6 – 100%
Pression de vapeur [20°C]	1.4 bar
Pression de vapeur [50°C]	3.95 bar
Densité de vapeur	Donnée non disponible
Densité relative, liquide (eau=1)	0.89
Densité relative, gaz (air=1)	1.5
Hydro-solubilité	Donnée non disponible
Coefficient de partage: n-octanol/eau	0.3
Température d'auto-inflammation	429°C



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 8/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

Température de décomposition Donnée non disponible

Viscosité Donnée non disponible

Propriétés explosives Donnée non disponible

Propriétés comburantes Donnée non disponible

### 9.2. Autres informations

Masse molaire 44 g/mol

Température critique [°C] 196°C

Densité relative, gaz Le gaz ou la vapeur sont plus lourds que l'air. Peut s'accumuler dans des zones limitées, en particulier dans les points bas et les sous-sols

## **RUBRIQUE 10: Stabilité et réactivité**

### 10.1. Réactivité

Donnée non disponible

### 10.2. Stabilité chimique

Stable dans les conditions recommandées de stockage

Les récipients sont généralement pressurisés à 5-7 bar avec de l'azote

Peut polymériser

Peut réagir de manière explosive même en l'absence d'air

### 10.3. Possibilité de réactions dangereuses

Peut former un mélange explosif avec l'air

Peut réagir violemment avec les oxydants

L'oxyde d'éthylène est un composé extrêmement réactif. Il réagit violemment ou peut polymériser de façon explosive à haute température ou en cas de contamination par les acides, les bases, les sels, les matériaux combustibles, les oxydants, les chlorures de fer, d'aluminium, de bore et d'é tain, les oxydes de fer (la rouille) et d'aluminium

Avec l'eau, le produit forme des hydrates qui précipitent en dessous de 12 °C et peuvent obturer dangereusement les canalisations

L'oxyde d'éthylène peut contenir, à l'état d'impuretés, des traces d'acétylène qui, au contact de certaines poudres métalliques telles que cuivre, argent, mercure ou magnésium, peuvent donner naissance à des acétylures instables, sources d'explosion

### 10.4. Conditions à éviter

Tenir à l'écart de la chaleur/des étincelles/des flammes nues/des surfaces chaudes. – Ne pas fumer

### 10.5. Matières incompatibles

Alcools, métaux alcalins, ammoniac, oxydants, métaux chimiquement actifs et leurs sels



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 9/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

Pour plus d'informations sur la compatibilité, se référer à la norme ISO 11114

#### 10.6. Produits de décomposition dangereux

Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu : oxyde de carbone

### RUBRIQUE 11: Informations toxicologiques

#### 11.1. Informations sur les effets toxicologiques

<b>Toxicité aiguë</b>	Toxique par inhalation
<b>Corrosion cutanée / irritation cutanée</b>	Provoque une irritation cutanée
<b>Lésions oculaires graves/irritation oculaire</b>	Provoque une sévère irritation des yeux
<b>Sensibilisation respiratoire ou cutanée</b>	Donnée non disponible
<b>Mutagenicité des cellules</b>	Peut induire des anomalies génétiques
<b>Cancérogénicité</b>	Cancérogène possible pour l'homme
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	Donnée non disponible
<b>Toxicité spécifique pour certains organes cibles — exposition unique</b>	Peut irriter les voies respiratoires Peut causer une irritation des voies respiratoires Destruction des globules rouges (poison hémolytique)
<b>Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée</b>	Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée Destruction des globules rouges (poison hémolytique)
<b>Danger par inhalation</b>	Donnée non disponible

### RUBRIQUE 12: Informations écologiques

#### 12.1. Toxicité

<b>Évaluation</b>	Toxique par inhalation
-------------------	------------------------

#### 12.2. Persistance et dégradabilité

Substance rapidement biodégradable. Persistance improbable

#### 12.3. Potentiel de bioaccumulation

Pas de bioaccumulation à attendre en cas de log Kow bas (log Kow<4)  
Voir section 9

	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 10/13
		Edition révisée n° : 10.0 Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

**12.4. Mobilité dans le sol**

Donnée non disponible

**12.5. Résultats des évaluations PBT et vPvB**

Donnée non disponible. L'évaluation du caractère PBT / vPvB n'est pas disponible car l'évaluation de la sécurité chimique n'est pas requise / n'est pas menée

**12.6. Autres effets néfastes**

Noctif pour les organismes aquatiques

**RUBRIQUE 13: Considérations relatives à l'élimination**

**13.1. Méthodes de traitement des déchets**

Produit	Ne doit pas être rejeté dans l'atmosphère Brûler dans un incinérateur chimique équipé d'un système de postcombustion et d'épuration Renvoyer au fournisseur le produit non consommé dans son récipient d'origine
Emballages contaminés	Renvoyer au fournisseur le produit non consommé dans son récipient d'origine
Code OMD	16 05 04 Gaz en récipients sous pression (y compris halons) contenant des substances dangereuses

**RUBRIQUE 14: Informations relatives au transport**

**14.1. Numéro ONU**

Transport par routetrail ADR / RID	Transport par mer IMDG	Transport par air IATA
1040	1040	1040

**14.2. Désignation officielle de transport de l'ONU**

Transport par routetrail ADR / RID	Transport par mer IMDG	Transport par air IATA
Oxyde d'éthylène	Ethylene oxide	Ethylene oxide

**14.3. Classe(s) de danger pour le transport**

Etiquetage	
ADR/RID	2.3 : Gaz toxiques



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 1 / 13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

IMDG | 2.1 : Gaz inflammables

IATA

**14.4. Groupe d'emballage**

ADR/RID

IMDG

Non déterminé

IATA

**14.5. Dangers pour l'environnement**

ADR/RID

Non

IMDG

No

ICAO-TI / IATA-DGR

No

**14.6. Précautions particulières à prendre par l'utilisateur**

Donnée non disponible

**14.7. Transport en vrac conformément à l'annexe II de la convention Marpol et au recueil IBC**

Non applicable

**RUBRIQUE 15: Informations relatives à la réglementation**

**15.1. Réglementations/législation particulières à la substance ou au mélange en matière de sécurité, de santé et d'environnement**

Cette fiche de données de sécurité est conforme aux exigences du Règlement (CE) No. 1907/2006

**15.2. Évaluation de la sécurité chimique**

Une évaluation du risque chimique (CSA) a été faite pour ce produit

**RUBRIQUE 16: Autres informations**

Indications de changement

Fiche de données de sécurité revue selon le règlement de la commission (EU) 2015/830

Abréviations et acronymes

- ADR : Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route
- CAS : Identifiant numérique attribué par le Chemical Abstract Service (USA)
- CLP : Classification Labelling Packaging - Règlement (CE) no 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage
- CSA : Chemical Safety Assessment - Évaluation de la sécurité chimique
- DNEL : Niveau sans effet dérivé
- EIGA : European Industrial Gases Association

	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 12/13
		Edition révisée n° : 10.0 Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

<b>EINECS :</b>	European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances - Inventaire européen des substances chimiques commercialisées
<b>EPI :</b>	Équipements de protection individuelle
<b>EN :</b>	European Norm -Norme Européenne
<b>ETA :</b>	Estimation de la Toxicité Aiguë
<b>IATA :</b>	International Air Transport Association - Association internationale du transport aérien
<b>IMDG Code :</b>	International Maritime Dangerous Goods Code - Code pour le transport maritime international des marchandises dangereuses
<b>LC50 :</b>	Lethal Concentration - Concentration létale pour 50% de la population testée
<b>PBT :</b>	Persistant, Bioaccumulable et Toxique
<b>REACH :</b>	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals - Règlement (CE) no 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances RID - Règlement concernant le transport international ferroviaire des marchandises dangereuses
<b>RMM :</b>	Risk Management Measures - Mesures de gestion des risques
<b>STOT-SE :</b>	Specific Target Organ Toxicity - Single Exposure; Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique.
<b>UN :</b>	United Nations - Nations Unies
<b>vPvB :</b>	very Persistent and very Bioaccumulable - très persistant et très bioaccumulable

**Texte complet des Phrases-H et P citées dans les sections 2 et 3**

**Mentions de danger**

H220	Gaz extrêmement inflammable
H230	Peut exploser même en l'absence d'air
H280	Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur
H315	Provoque une irritation cutanée
H319	Provoque une sévère irritation des yeux
H331	Toxique par inhalation
H335	Peut irriter les voies respiratoires
H340	Peut induire des anomalies génétiques
H350	Peut provoquer le cancer
H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée



	<b>FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ</b>	Page : 13/13
		Édition révisée n° : 10.0
		Date de révision : 01/2018
<b>Oxyde d'éthylène</b>		<b>MTG056</b>

**Conseils de prudence**

P202	Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité
P210	Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer
P260	Ne pas respirer les gaz, vapeurs
P280	Porter des gants de protection, des vêtements de protection, un équipement de protection des yeux, un équipement de protection du visage
P302+P352	EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau
P304+P340+P315	EN CAS D'INHALATION : transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer. Consulter immédiatement un médecin
P305+P351+P338+P315	EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Consulter immédiatement un médecin
P308+P313	EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: Demander un avis médical
P332+P313	En cas d'irritation cutanée: consulter un médecin
P377	Fuite de gaz inflammé: Ne pas éteindre si la fuite ne peut pas être arrêtée sans danger
P381	En cas de fuite, éliminer toutes les sources d'ignition
P410+P403	Protéger du rayonnement solaire. Stocker dans un endroit bien ventilé
P405	Garder sous clé

**Information supplémentaire**

Les informations ci-dessus ont été préparées sur la base des renseignements disponibles les plus sûrs. Elles ne prétendent pas être exhaustives et devront être considérées comme un guide



B. CNTS – Sélection du produit représentatif d’une famille de produits pour dosage des résidus de stérilisation par l’oxyde d’éthylène – Compresses en non-tissé stériles

Indice A du 18/01/2024	<b>Sélection du produit représentatif d’une famille de produits pour le dosage des résidus de stérilisation par l’oxyde d’éthylène</b> <b>Compresses en non-tissé stériles</b>	
---------------------------	---	---

	NOM	POSTE	SIGNATURE
Rédigé par	Constance Béthanis	Chargée qualité et affaires réglementaires	
Revu par	Aurélie Hamel	Chargée qualité et affaires réglementaires	
Approuvé par	Sylvia Landau	RQ	

REVISION	DATE	CHAPITRE	OBJET DE LA MODIFICATION	AUTEUR DE LA REVISION
Indice A	18/01/2024	Tout le document	Création	Constance Béthanis



Conformément aux exigences de l'annexe D de la norme NF EN ISO 10993-7 : 2008 / A1 : 2022, la sélection d'un représentant du cas le plus défavorable pour une famille de produits semblables doit être faite en fonction des facteurs affectant la teneur en résidus.

La famille de produits des compresses en non-tissé stériles est composée des articles ci-dessous :

Désignation du dispositif	Référence commerciale du dispositif
Comresse non tissé stérile - 5 x 5cm - 4 plis	CNTS05054
Comresse non tissé stérile - 7,5 x 7,5cm - 4 plis	CNTS75754
Comresse non tissé stérile - 10 x 10 cm - 4 plis	CNTS10104
Compresses non tissées stériles sachet de 1 – 7.5 x 7.5 cm – 8 plis – 40g - boîte de 20 sachets	123S01-20
Compresses non tissées stériles sachet de 2 - 5 x 5 cm – 4 plis – 40g - boîte de 50 sachets	111S02-50
Compresses non tissées stériles sachet de 2 5 x 5 cm – 4 plis – 30g - boîte de 50 sachets	211S02-50
Compresses non tissées stériles sachet de 2 7,5 x 7,5 cm – 4 plis – 40g - boîte de 50 sachets	113S02-50
Compresses non tissées stériles sachet de 2 7,5 x 7,5 cm – 4 plis – 30g - boîte de 50 sachets	213S02-50
Compresses non tissées stériles sachet de 2 10 x 10 cm - 4 plis - 40g - boîte de 50 sachets	117S02-50
Compresses non tissées stériles sachet de 2 10 x 10 cm - 4 plis - 30g - boîte de 50 sachets	217S02-50
Compresses non tissées stériles 7,5 x 7,5 cm - 4 plis - boîte de 10 sachets	1355685
Compresses non tissées stériles 7,5 x 7,5 cm - 4 plis - boîte de 25 sachets	1396218
Compresses non tissées stériles 7,5 x 7,5 cm - 4 plis - boîte de 50 sachets	1330751
Compresses non tissées stériles 10 x 10 cm - 4 plis - boîte de 10 sachets	1382541
Compresses non tissées stériles 10 x 10 cm - 4 plis - boîte de 25 sachets	1314976
Compresses non tissées stériles 10 x 10 cm - 4 plis - boîte de 50 sachets	1353752
Compresses non tissées stériles 5 x 5 cm - 4 plis - 40g - Sachets de 5 compresses - boîte de 50 sachets	111S05-50
Compresses non tissées stériles 5 x 5 cm – 4 plis – 30g - Sachet de 5 compresses - boîte de 50 sachets	211S05-50
Compresses non tissées stériles 7,5 x 7,5 cm – 4 plis - 40g - Sachet de 5 compresses - boîte de 50 sachets	113S05-50
Compresses non tissées stériles 7,5 x 7,5 cm – 4 plis - 30g - Sachet de 5 compresses - boîte de 50 sachets	213S05-50



Compresse non tissée stérile 7,5 x 10 cm - 4 plis - 40g - Sachet de 5 compresse - boîte de 50 sachets	115S05-50
Compresse non tissée stérile 7,5 x 10 cm - 4 plis - 30g - Sachet de 5 compresse - boîte de 50 sachets	215S05-50
Compresse non tissée stérile 10 x 10 cm - 4 plis - 40g - Sachet de 5 compresse - boîte de 50 sachets	117S05-50
Compresse non tissée stérile 10 x 10 cm - 4 plis - 30g - Sachet de 5 compresse - boîte de 50 sachets	217S05-50
Compresse non tissée stérile 10 x 20 cm - 4 plis - 40g - Sachet de 5 compresse	119S05-25
Compresse non tissée stérile 10 x 10 cm - 8 plis - 40g - Sachet de 5 compresse	127S05-25
Compresse non tissée stérile 7,5 x 7,5 cm - 4 plis - 40g - Sachet de 10 compresse	113S10-50
Compresse non tissée stérile 10 x 10 cm - 4 plis - 40g - Sachet de 10 compresse	117S10-25

**Tableau 16 : Produits faisant partie de la famille des compresse en non-tissé stériles**

Afin de sélectionner un représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresse en non-tissé stériles et d'analyser correctement les taux résiduels présents dans les dispositifs exposés à l'oxyde d'éthylène, les paramètres ayant un effet sur la teneur en résidus sont mis en évidence ci-dessous.

### 1. Composition des matériaux

Les produits du tableau 1 sont tous constitués de 50% de viscose et de 50% de polyester. Étant donné que les deux matériaux de composition des produits du tableau 1 faisant partie de la famille des compresse en non-tissé stériles sont les mêmes, **ce facteur de composition des matériaux n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresse en non-tissé stériles.**

### 2. Emballage

Le conditionnement primaire des compresse en non-tissé stériles du tableau 1 diffère de par sa composition :

- Des sachets constitués de deux faces en papier.
- Des sachets constitués d'une face en papier et d'une autre face en film polyéthylène



Sachet Papier + Papier	Sachet Papier + Polyéthylène
123S01-20	111S05-50
1355685	211S02-50
CNTS75754	111S02-50
1396218	211S05-50
1330751	115S05-50
CNTS05054	215S05-50
CNTS10104	117S05-50
1382541	217S02-50
1314976	217S05-50
1353752	117S02-50
	127S05-25
	119S05-25
	113S02-50
	213S02-50
	113S05-50
	213S05-50
	113S10-50
	117S10-25

**Tableau 17 : Conditionnement primaire des produits faisant partie de la famille des compresses en non-tissé stériles**

Le conditionnement secondaire et le conditionnement tertiaire de la totalité des produits du tableau 1 sont des boîtes en carton de composition identique.

Les compresses en non-tissé stériles conditionnées en sachets papier + polyéthylène ont une capacité à laisser pénétrer les résidus d'oxyde d'éthylène moindre en raison de la structure plus compacte et du caractère moins poreux du polyéthylène par rapport au papier. De plus, le sachet constitué de papier et de polyéthylène est un conditionnement primaire plus complexe que le sachet constitué uniquement de papier. Le paramètre de l'emballage est pris en compte dans la sélection du produit représentatif de la famille des compresses en non-tissé stériles pour le dosage des résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. **Les compresses en non-tissé stériles conditionnées en sachet constitué de papier et de polyéthylène représentent les cas les plus défavorables par rapport aux compresses en non-tissé stériles conditionnées en sachet constitué uniquement de papier. Ceci est dû au caractère moins perméable du polyéthylène et au conditionnement plus complexe dans des sachets constitués de papier et de polyéthylène.**



### 3. Procédés de fabrication

Le procédé de fabrication de la famille des compresses en non-tissé stériles est le même pour tous les produits du tableau 1. Les étapes de fabrication sont : l'hydroliage, l'enroulement, la découpe, le pliage, la mise en sachet, le scellage, la mise en carton, la stérilisation à l'OE puis le stockage, cf le Logigramme de fabrication et de contrôles CNTS. Certaines de ces étapes sont des procédés spéciaux validés : l'hydroliage, le scellage et la stérilisation à l'OE. Les équipements de fabrication sont identifiés et étalonnés cf l'Identification des procédés CNTS. **Le paramètre lié au procédé de fabrication n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles** puisque le procédé de fabrication est le même pour la totalité des produits du tableau 1.

### 4. Cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Les paramètres du procédé de stérilisation par lequel les compresses en non-tissé stériles sont exposées à l'oxyde d'éthylène sont les mêmes pour une charge de stérilisation. **Le facteur lié au cycle de stérilisation à l'OE n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles** puisque pour une charge de stérilisation le cycle de stérilisation à laquelle les produits seront exposés est le même.

### 5. Aération

Le taux de résidus à la suite de la stérilisation dans les dispositifs médicaux est également fonction de la température et de la durée d'aération. **Le paramètre lié à l'aération n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles** puisque pour une charge de stérilisation l'aération à laquelle les produits seront exposés est la même et a été validé au cours de la qualification de performance.

### 6. Récupération des échantillons

Le taux de résidus est dosé directement après stérilisation sinon les échantillons sont conservés dans une chambre froide. Les échantillons sont coupés en morceaux de 5 mm de long, 1,0 g des échantillons est prélevé et placé dans un flacon d'échantillonnage. Si l'échantillon est inférieur à 1,0 g, l'échantillon entier peut être placé dans le flacon d'échantillonnage et le poids de l'échantillon enregistré. Après le dosage, le poids de l'échantillon est utilisé pour calculer le taux de résidus. **Le paramètre lié à la récupération des échantillons n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles** puisque la méthode de récupération des échantillons est la même pour tous les produits et suit la procédure ZDYL/QS.7.6-M-065 « EO/ECH Residue detection operation instruction ».



## 7. Utilisation

L'utilisation de la totalité des compresses en non-tissé stériles est la même, nettoyer, absorber le sang et les exsudats et recouvrir les plaies. **Par conséquent, l'utilisation n'est pas prise en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles.**

## 8. Exposition aux conditions environnantes

Les produits du tableau 1 suivent le même processus de fabrication dans les mêmes environnements de production. L'étape d'hydroliage est faite dans une zone de production générale. Les étapes d'enroulement, de découpe, de pliage, de mise en sachet, de scellage, de mise en carton sont effectuées dans une salle blanche. L'étape de stérilisation est réalisée dans une chambre de stérilisation identifiée, contrôlée et validée.

Le contrôle de la charge biologique initiale des produits est effectué avant stérilisation et doit être conforme aux spécifications, c'est-à-dire inférieure à 100 CFU/g.

En définitive, **le paramètre d'exposition aux conditions environnantes n'est pas pris en compte lors de la sélection du représentant du cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles** puisque l'exposition aux conditions environnantes est contrôlée et qu'elle est la même pour la totalité des produits du tableau 1.

## 9. Dimensions des produits

Le tableau 3 classe les compresses en non-tissé stériles du tableau 1 en fonction de leurs dimensions, de leurs épaisseurs et de leurs grammages.



N°	Référence commerciale du dispositif	Dimensions des compresses	Nombre de plis	Grammage
1	119S05-25	10 x 20 cm	4 plis	40 g
2	127S05-25	10 x 10 cm	8 plis	40 g
3	CNTS10104 117S02-50 1382541 1314976 1353752 117S05-50 117S10-25	10 x 10 cm	4 plis	40 g
4	217S02-50 217S05-50	10 x 10 cm	4 plis	30 g
5	115S05-50	7,5 x 10 cm	4 plis	40 g
6	215S05-50	7,5 x 10 cm	4 plis	30 g
7	123S01-20	7,5 x 7,5 cm	8 plis	40 g
8	CNTS75754 113S02-50 1355685 1396218 1330751 113S05-50 113S10-50	7,5 x 7,5 cm	4 plis	40 g
9	213S02-50 213S05-50	7,5 x 7,5 cm	4 plis	30 g
10	CNTS05054 111S02-50 111S05-50	5 x 5 cm	4 plis	40 g
11	211S02-50 211S05-50	5 x 5 cm	4 plis	30 g

**Tableau 18 : Caractéristique des produits faisant partie de la famille des compresses en non-tissé stériles**

Des produits de conception identique mais de tailles différentes sont groupés dans la même famille. Les dimensions de produits les plus grandes représentent les conditions les plus défavorables de la famille de produits et sont sélectionnés comme étant représentatives de la famille. De même, plus le nombre de plis et plus le grammage sera élevé plus le produit sera capable de retenir les résidus dans sa structure. En effet, plus le dispositif sera de grande dimension, épais et compact plus il sera capable d'absorber et de retenir les résidus. **Premièrement le facteur de dimension des produits, puis l'épaisseur et enfin le grammage sont pris en compte lors de la sélection du représentant du**

**cas le plus défavorable de la famille des compresses en non-tissé stériles selon le classement établi dans le tableau 3.**

**En résumé :**

N°	Référence commerciale du dispositif	Emballage Sachet	Dimensions des compresses	Nombre de plis	Grammage
1	119S05-25	Papier + Polyéthylène	10 x 20 cm	4 plis	40 g
2	127S05-25	Papier + Polyéthylène	10 x 10 cm	8 plis	40 g
3	117S02-50 117S05-50 117S10-25	Papier + Polyéthylène	10 x 10 cm	4 plis	40 g
4	217S02-50 217S05-50	Papier + Polyéthylène	10 x 10 cm	4 plis	30 g
5	115S05-50	Papier + Polyéthylène	7,5 x 10 cm	4 plis	40 g
6	215S05-50	Papier + Polyéthylène	7,5 x 10 cm	4 plis	30 g
7	113S02-50 113S05-50 113S10-50	Papier + Polyéthylène	7,5 x 7,5 cm	4 plis	40 g
8	213S02-50 213S05-50	Papier + Polyéthylène	7,5 x 7,5 cm	4 plis	30 g
9	111S02-50 111S05-50	Papier + Polyéthylène	5 x 5 cm	4 plis	40 g
10	211S02-50 211S05-50	Papier + Polyéthylène	5 x 5 cm	4 plis	30 g
11	CNTS10104 1382541 1314976 1353752	Papier + papier	10 x 10 cm	4 plis	40 g
12	123S01-20	Papier + papier	7,5 x 7,5 cm	8 plis	40 g
13	CNTS75754 1355685 1396218 1330751	Papier + papier	7,5 x 7,5 cm	4 plis	40 g
14	CNTS05054	Papier + papier	5 x 5 cm	4 plis	40 g



#### **Tableau 4 : Classement des produits représentatifs faisant partie de la famille des compresses en non-tissé stériles**

Le tableau 4 ci-dessus répertorie dans l'ordre décroissant les références les plus défavorables pour les produits faisant partie de la famille des compresses en non-tissé stériles.

L'étude suivante pour la famille des compresses en non-tissé stériles a permis de mettre en évidence les paramètres ayant un effet sur la teneur en résidus par ordre d'importance. Il s'agit de l'emballage, des dimensions des produits, de leurs épaisseurs et de leurs grammages. Ces paramètres affectant la teneur en résidu sont utilisés pour la sélection du produit représentatif de la charge de stérilisation. L'emballage affectant la capacité à laisser pénétrer et dissiper les résidus d'oxyde d'éthylène est pris en première considération. Les dimensions des produits affectant la capacité d'absorption des résidus est prise en seconde considération. En outre, plus le nombre de plis sera élevé plus le produit sera capable de retenir les résidus dans sa structure et de même pour le grammage. En définitive, si plusieurs produits de la famille des compresses en non-tissé sont présents dans une charge de stérilisation, le produit le plus haut dans le classement sera choisi comme représentant du cas le plus défavorable pour le dosage des résidus de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

#### **Conclusion :**

La vérification et l'analyse des variables définies ci-dessus, nous permettent de regrouper les compresses en non-tissé stériles au sein d'une même famille de produits. La connaissance de la famille de produits des compresses en non-tissé stériles, de par la composition des matériaux, l'emballage, le procédé de fabrication, l'exposition à l'oxyde d'éthylène, l'aération, la récupération des échantillons, l'utilisation, l'exposition aux conditions environnantes et les caractéristiques physiques des produits permet d'évaluer la famille de produits semblables grâce à l'analyse d'un représentant du cas le plus défavorable. Ceci permet d'éviter pour une même charge de stérilisation d'analyser chaque produit d'une même famille.



## C. INRS fiche toxicologique n°70 Oxyde d'éthylène

## Oxyde d'éthylène

Fiche toxicologique n°70

### Fiche

### Généralités

Edition \_\_\_\_\_ Décembre 2022

Formule :



### Substance(s)

Nom	Détails	
Oxyde d'éthylène	Famille chimique	Epoxydes
	Numéro CAS	75-21-8
	Numéro CE	200-849-9
	Numéro index	603-023-00-X
	Synonymes	1,2-Epoxyéthane, Oxirane, Oxyde de diméthylène, Anprolène, Oxacyclopropane

### Etiquette







**OXYDE D'ÉTHYLÈNE**

**Danger**

- H220 - Gaz extrêmement inflammable
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- H331 - Toxique par inhalation
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H360Fd - Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
200-849-9

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

**ATTENTION** : lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ». L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas. Se reporter à la section "Réglementation".

## Caractéristiques

### Utilisations

L'oxyde d'éthylène est utilisé dans les activités suivantes :

- essentiellement comme matière première dans l'industrie chimique pour la préparation de divers composés (éthylène glycol et polymères dérivés, éthers de glycols, tensio-actifs, éthanolamines, acrylonitrile),
- stérilisation du matériel médico-chirurgical,
- stérilisation, désinfection dans les industries cosmétique et textile,
- fumigation pour la conservation de denrées alimentaires.

### Propriétés physiques

[1 à 4]

Dans les conditions normales de température et de pression, l'oxyde d'éthylène est un gaz incolore, plus lourd que l'air, d'odeur éthérée douceâtre (qui rappelle celle des pommes abîmées), détectable à des concentrations dans l'air de l'ordre de 300 ppm. Des valeurs de 50 ppm mais aussi de 700 ppm sont parfois citées, cette dernière étant proche de la valeur IDLH fixée à 800 ppm (Immediately Dangerous to Life and Health, concentration à partir de laquelle toute personne exposée doit s'échapper en moins de 30 minutes sous peine d'atteintes irréversibles).

L'oxyde d'éthylène est soluble avec l'eau, l'éthanol, les éthers et la plupart des solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Oxyde d'éthylène	Formule	$C_2H_4O$
	N° CAS	75-21-8
	Etat Physique	Gaz
	Masse molaire	44,06
	Point de fusion	- 112 °C
	Point d'ébullition	10,6 °C
	Densité	0,882
	Densité gaz / vapeur	1,49
	Point d'éclair	- 57 °C (en coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	570 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 3 % limite supérieure : 100 %

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 1,83 mg/m<sup>3</sup>.

### Propriétés chimiques

[1 à 4]

L'oxyde d'éthylène est un composé extrêmement réactif. Il réagit violemment ou peut polymériser de façon explosive à haute température ou en cas de contamination par les acides, les bases, les sels, les matériaux combustibles, les oxydants, les chlorures de fer, d'aluminium, de bore et d'étain, les oxydes de fer (la rouille) et d'aluminium.

Avec l'eau, le produit forme des hydrates qui précipitent en dessous de 12 °C et peuvent obturer dangereusement les canalisations.

L'oxyde d'éthylène peut contenir, à l'état d'impuretés, des traces d'acétylène qui, au contact de certaines poudres métalliques telles que cuivre, argent, mercure ou magnésium, peuvent donner naissance à des acétylures instables, sources d'explosion.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[5 à 7]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour l'oxyde d'éthylène.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> )	VLEP Description
Oxyde d'éthylène	France (VLEP contraignante - 2020)	1	1.8	Mention peau
Oxyde d'éthylène	Union Européenne (2019)	1	1.8	Mention peau
Oxyde d'éthylène	États-Unis (ACGIH - 2001)	1	1.8	Mention peau

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[8 à 13]

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère au travers d'un tube rempli de support adsorbant (charbon actif ou tamis moléculaire) imprégné d'acide bromhydrique [8-12] (transformation de l'oxyde d'éthylène en 2-bromoéthanol) ; désorption au solvant (éthanol en présence de bicarbonate de sodium [9-11] ou un mélange acétonitrile/toluène en présence d'eau [8]). Analyse du 2-bromoéthanol par chromatographie en phase gazeuse avec détection FID (ionisation de flamme) [9, 10] ou ECD (capture d'électrons) [8]. L'analyse par ECD est plus performante (limite de quantification plus basse) [12].
- Prélèvement passif de l'atmosphère à l'aide d'un support, par exemple SKC 575-005, contenant un adsorbant imprégné d'acide bromhydrique ; désorption au méthanol et analyse du 2-bromoéthanol par GC-ECD [13].
- L'utilisation d'un appareil à réponse instantanée équipé d'un tube réactif colorimétrique, par exemple DRAEGER (Oxyde d'éthylène 1/a et 25/a) ou GASTEC (Oxyde d'éthylène 163 I), est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaire à une comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.
- Des détecteurs de gaz spécifiques peuvent également fournir en temps réel une indication de la concentration.

### Incendie - Explosion

L'oxyde d'éthylène est un gaz (ou un liquide en dessous de 10 °C) extrêmement inflammable qui peut se décomposer de façon explosive et former des mélanges explosifs avec l'air dans des limites de concentration très larges (de 3 à 100 % en volume).

Le produit est également susceptible de provoquer des incendies et des explosions sous l'action de la chaleur ou par contact avec de nombreuses substances, notamment des métaux (voir "Propriétés chimiques").

En cas d'incendie :

- En cas de fuite enflammée d'oxyde d'éthylène, fermer l'arrivée du gaz si l'accès au robinet peut se faire sans risque,
- Si la fuite ne peut être arrêtée, laisser brûler en refroidissant les bouteilles et les installations voisines exposées au feu à l'aide d'eau pulvérisée,
- Si des bouteilles d'oxyde d'éthylène sont exposées à un incendie (sans que l'oxyde d'éthylène ne brûle lui-même), refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée.

En raison de la toxicité de l'oxyde d'éthylène et des fumées émises lors de sa décomposition, les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection adaptés.

### Pathologie - Toxicologie

#### Toxicocinétique - Métabolisme

[14, 15]

*L'oxyde d'éthylène est absorbé par inhalation et ingestion, largement distribué dans l'organisme, transformé par hydrolyse ou conjugaison et éliminé principalement dans l'urine. Il forme des adduits avec les macromolécules comme l'hémoglobine ou l'ADN, dont la mesure peut servir d'indicateur biologique d'exposition.*

#### Chez l'animal

##### Absorption

L'oxyde d'éthylène est rapidement et complètement absorbé par le tractus respiratoire du rat, de la souris et du lapin : le taux d'absorption est proche de 100 % chez la souris, après une exposition pendant 2 heures de 1 à 35 ppm [16].

Même si aucune donnée n'est disponible pour la voie orale, les effets observés lors des études de toxicité aiguë et répétée confirment son absorption par le tractus gastro-intestinal des rongeurs.

##### Distribution

Suite à une exposition par inhalation, l'oxyde d'éthylène est rapidement distribué dans les tissus des animaux : les concentrations les plus importantes sont retrouvées dans le foie, les reins et les poumons chez la souris [16], et dans la vessie, le foie, les globules rouges et glandes surrénales chez le rat [17].

L'oxyde d'éthylène se fixe aux macromolécules. Des adduits à l'ADN ont notamment été détectés dans le foie, la rate et les testicules de souris [16] ; la demi-vie des adduits de l'ADN (N-(2-hydroxyéthyl)guanine) chez le rat est de 24 heures dans la rate, 10 heures dans les testicules et 12 heures dans le foie.

##### Métabolisme

L'oxyde d'éthylène peut être détoxifié soit :

- par une hydrolyse enzymatique (par l'époxyde hydrolase) ou non enzymatique en éthylène glycol, transformé ensuite en acide oxalique, acide formique et CO<sub>2</sub>,
- par une conjugaison avec le glutathion, aboutissant notamment à la formation de dérivés mercapturiques et d'acide thiodiacétique (voir fig. 1).

La voie majeure de métabolisation dépend de l'espèce : la voie du glutathion est majoritaire chez la souris et le rat, et la voie de l'époxyde hydrolase majoritaire chez le lapin et le chien.

### Excrétion

Chez la souris, une demi-vie d'élimination de 2-3 minutes a été déterminée après l'inhalation de 100 ppm pendant 4 heures ; dans les mêmes conditions expérimentales, la demi-vie chez le rat est comprise entre 10 et 13 minutes [18].

L'oxyde d'éthylène et ses métabolites sont rapidement excrétés dans les urines. Chez la souris, 48 heures après l'inhalation de 100 ppm pendant 4 heures, 60 à 100 % de la radioactivité inhalée est retrouvée dans les urines.

Les principaux métabolites sont l'acide 2-hydroxyéthylmercapturique (8,5 %), la S-2-hydroxyéthyl-L-cystéine (5,8 %), la S-carboxyméthyl-L-cystéine (1,9 %) et l'éthylène glycol (3,3 %) [19].

Il en est de même chez le rat : 18 heures après une exposition à 100 ppm d'oxyde d'éthylène radiomarqué (pendant 6 heures), 60 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines, 45 % dans les fèces, 12 % sous forme de CO<sub>2</sub> et 1 % sous forme inchangée dans l'air expiré [17]. Les métabolites retrouvés sont l'acide 2-hydroxyéthylmercapturique (31 %) et l'éthylène glycol (6 %) [19, 20].

### Chez l'homme

L'oxyde d'éthylène est produit de manière endogène dans l'organisme.

Chez l'homme, l'oxyde d'éthylène est rapidement absorbé par les poumons, avec une rétention alvéolaire moyenne de 75-80 % de la concentration inhalée (travailleurs exposés de 0,2 à 24,1 mg/m<sup>3</sup> d'oxyde d'éthylène) [21].

L'absorption cutanée est confirmée par la survenue d'effets lors d'expositions cutanées à de l'oxyde d'éthylène, sous forme gazeuse ou liquide : les premiers signes d'intoxication observés chez les volontaires sont des vomissements, des diarrhées, des nausées et des maux de tête. Par ailleurs, un flux percutané de 0,125 mg/cm<sup>2</sup>. h a été déterminé *in vitro* (application d'une solution à 1 % sur de la peau humaine excisée) [22].

La distribution de l'oxyde d'éthylène n'a pas été étudiée chez l'homme.

Comme chez l'animal, l'oxyde d'éthylène est métabolisé soit par hydrolyse (voie majoritaire) soit par conjugaison avec le glutathion. Il existe un polymorphisme des enzymes impliquées dans la conjugaison avec le glutathion (glutathion-S- transférase T1) et l'hydrolyse chez l'homme entraînant une variabilité d'activité selon les individus [23] ; ces variations de métabolisme sont probablement à l'origine des différences individuelles de sensibilité à la génotoxicité observée.

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant direct. Il se fixe aux macromolécules. Des adduits à l'ADN et aux protéines ont été mesurés. Les adduits à l'hémoglobine, mis en évidence chez l'homme, représenteraient une mesure de la charge corporelle et indirectement de l'exposition.

Une demi-vie d'élimination de 42 min a été calculée [24]. Aucune accumulation d'oxyde d'éthylène chez l'homme au cours d'une semaine de travail n'est donc à attendre [15].

Suite à une exposition par inhalation, l'oxyde d'éthylène est majoritairement métabolisé (75-80 % dans la dose initiale) et éliminé dans les urines, 20 à 25 % étant éliminés dans l'air exhalé sous forme inchangée.

### Surveillance biologique de l'exposition

[25, 26]

Deux indicateurs biologiques d'exposition ont été proposés pour la surveillance biologique des expositions à l'oxyde d'éthylène : les adduits à l'hémoglobine N-(2-hydroxyéthyl)valine ou HEV dans le sang et l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique ou HEMA dans les urines.

Pour le dosage de la N-(2-hydroxyéthyl)valine dans le sang, le prélèvement doit être réalisé après une exposition d'au moins 3 à 4 mois (durée de vie des érythrocytes d'environ 120 jours) (moment de prélèvement indifférent). Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles, basées sur la corrélation avec l'exposition externe sont établies par l'ACGIH et la Commission allemande DFG : BEI de l'ACGIH de 5000 pmol HEV/g de globine correspondant à une exposition à la TLV-TWA de 1 ppm, valeurs EKA de la DFG de 45 et 90 µg/L de sang pour une exposition à 0,5 et 1 ppm respectivement. Cet indicateur est non spécifique, il peut être formé lors du métabolisme d'autres substances (éthylène, 2-chloroéthanol, 2-hydroxyéthyl diazonium). Une valeur BAR de 60 pmol HEV/g de globine pour les non-fumeurs, correspondant au 95<sup>e</sup> percentile des concentrations observées dans la population générale, est également proposée par la DFG. Chez les fumeurs, des concentrations 5 à 10 fois supérieures peuvent être observées.

Le dosage de l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique dans les urines en fin de poste ou fin d'exposition est préconisé. Sa demi-vie d'élimination est courte (< 5 heures) et il reflète l'exposition de la journée de travail. La même valeur biologique d'interprétation issue de la population générale de 5 µg HEMA/g de créatinine, correspondant au 95<sup>e</sup> percentile des concentrations observées dans la population générale, chez les non-fumeurs, est proposée par les deux organismes cités ci-dessus. Cet indicateur est également non spécifique (métabolite commun du chlorure de vinyle, 1,2-dibromoéthane, acrylonitrile). Des valeurs plus élevées (95<sup>e</sup> percentiles jusqu'à 27 µg/g de créatinine) sont rapportées chez les fumeurs [26].

### Schéma métabolique

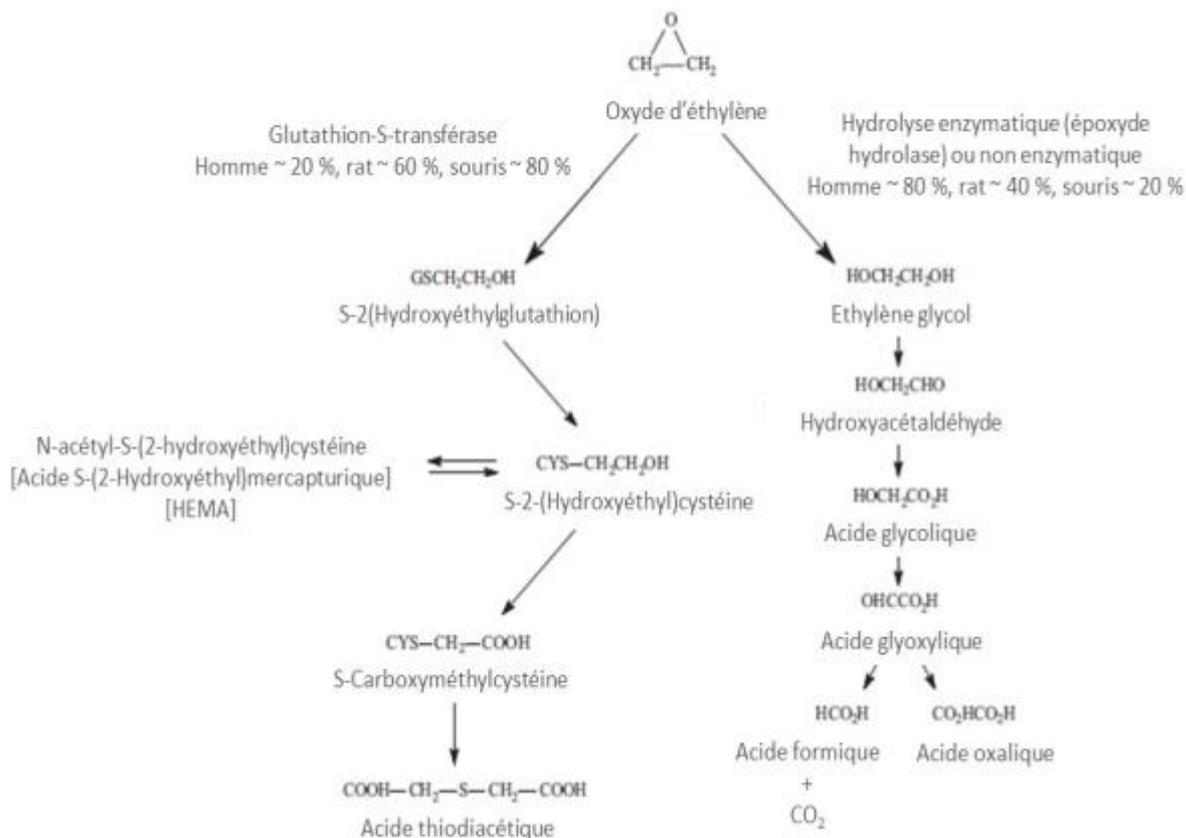


Figure 1. Schéma métabolique de l'oxyde d'éthylène [14]

### Toxicité expérimentale

#### Toxicité aiguë

[17, 20]

**L'oxyde d'éthylène est toxique par inhalation pour les systèmes respiratoire et nerveux et irritant pour le tractus respiratoire, la peau et les yeux.**

Les premiers signes d'intoxication par inhalation sont ceux d'une irritation respiratoire et oculaire, ensuite des atteintes pulmonaires dont la sévérité augmente avec la concentration, provoquant une létalité retardée. Les concentrations les plus fortes (1600 ppm pendant 4 heures) entraînent incoordination et endormissement. À l'autopsie, les animaux présentent des lésions pulmonaires (œdème, congestion, hémorragie, emphysème), hépatiques (dégénérescence graisseuse, décoloration) et rénales (légère congestion et gonflement des tubes) (rat et cobaye, 841 ppm 2 ou 3 expositions de 7 heures) [27].

Chez le rat, les principaux symptômes observés sont un larmolement, un écoulement nasal, des diarrhées et des difficultés à respirer ; chez les chiens, des vomissements, des spasmes et une dyspnée sont aussi rapportés [15].

Voie	Espèce	DL50/CL50
Inhalatoire	Rat mâle-femelle	1972 - 1537 ppm/4 h
	Souris femelle	835 ppm/4 h
	Chien mâle	960 ppm/4 h
Orale	Rat mâle	330 mg/kg
	Souris mâle-femelle	365 - 280 mg/kg

Cobaye	270 mg/kg
--------	-----------

Tableau I. DL50/CL50 de l'oxyde d'éthylène.

### Irritation, sensibilisation [20]

Des solutions aqueuses en contact avec la peau du lapin (pansement occlusif, 10 ou 50 % pendant 1 à 60 minutes) provoquent érythème, hyperhémie, œdème et escarres ; l'évaporation de grandes quantités sur la peau peut induire des gelures [27]. L'application d'oxyde d'éthylène non dilué (lapin, 4 heures sous pansement occlusif) induit un érythème et un œdème sévères, des hémorragies sous-cutanées et des brûlures chimiques pendant les 3 jours suivant l'application [20].

Les vapeurs d'oxyde d'éthylène, à fortes concentrations, sont irritantes pour l'œil ; les solutions à 1 % instillées dans l'œil de lapin engendrent une opacification cornéenne (instillation toutes les 10 min pendant 6 heures). La concentration non irritante pour l'œil du lapin est de 0,1 % en solution saline.

L'oxyde d'éthylène n'est pas un sensibilisant cutané pour le cobaye (1 %, 3 fois/sem, pendant 3 semaines).

### Toxicité subchronique, chronique

[20]

**Des expositions répétées à l'oxyde d'éthylène par inhalation induisent des lésions de nombreux organes ou systèmes, les principales cibles étant les voies respiratoires, le système hématopoïétique et le système nerveux.**

Des expositions subchroniques par inhalation ont été réalisées chez le rat, la souris, le singe et le chien. Les effets suivants ont été rapportés au niveau :

- **des voies respiratoires** : rhinite (souris mâle et femelle, 200 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 14 sem, [28]), respiration difficile et écoulement nasal (rat mâle, 406 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 6 sem, [29]), augmentation du poids des poumons (rat mâle et femelle, 113 et 204 ppm, 157 expositions de 7 heures, réparties sur 32 semaines, [27]), congestion pulmonaire et collapsus (chien mâle, 292 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 6 semaines [29]),
- **du sang et de la rate** : anémie normochromatique (chien mâle, 102 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 6 mois, [29]), hématopoïèse splénique et fibrose de la rate (rat mâle, 50 et 100 ppm, 7 h/j, 5 j/sem, 2 ans [30]), diminution des taux d'hémoglobine, d'hématocrite, d'érythrocytes et augmentation des réticulocytes (rats et chiens mâles, souris mâles et femelles, 250 à 500 ppm, 6 h/j, 3 ou 5 j/sem, pendant 6 à 13 semaines [29, 31, 32]),
- **des muscles** : atrophie des membres inférieurs chez le singe (204 ppm, 157 expositions de 7 heures, réparties sur 32 semaines, [27]) et myopathie multifocale des muscles squelettiques (rat mâle, 100 ppm, 7 h/j, 5 j/sem, 2 ans [30]),
- **du rein** : dégénérescence tubulaire (souris mâle et femelle, 100-200 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 14 semaines [28]),
- **des glandes surrénales** : vacuolisation corticale et hyperplasie (rat mâle, 100 ppm, 7 h/j, 5 j/sem, 2 ans [30]).

L'oxyde d'éthylène est aussi à l'origine du développement de neuropathies sensitivo-motrices des membres inférieurs se traduisant par :

- des atteintes de la démarche et des fonctions sensorielles et motrices, des tremblements légers, différents degrés de paralysie de ces membres (singe et lapin, 204 ppm, 157 expositions de 7 h, réparties sur 226 jours [27]),
- un retard dans la maturation et la croissance des fibres myélinisées des nerfs des membres inférieurs et une dégénérescence modérée des axones, sans signe clinique associé (rat mâle, 250 ppm, 6 h/j, 3 j/sem, 9 mois [33]),
- une baisse de l'activité motrice à partir de 50 ppm (NOAEL = 10 ppm, souris, 6 h/j, 5 j/sem, 10-11 semaines [32]).

Une exposition chronique par inhalation (50 et 100 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 25 mois) a entraîné l'apparition de cataracte chez quelques animaux, avec des incidences de 2/11 et 3/12 pour les singes (témoin : 0/11) et de 3/79 et 9/78 pour les rats (témoin : 2/77) [30].

Par voie orale, des expositions subchroniques (rat femelle, 100 mg/kg, 5 j/sem, 15 fois en 21 jours) ont provoqué une perte de poids, une irritation gastrique et une altération hépatique modérée (non détaillée) (NOAEL = 30 mg/kg po/j) [27].

### Effets génotoxiques

[14, 20]

**Que ce soit in vitro ou in vivo, l'oxyde d'éthylène est génotoxique : il induit des lésions au niveau de l'ADN (mutagénicité) et des chromosomes (clastogénicité).**

#### In vitro

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant très réactif qui peut réagir avec les protéines et les acides nucléiques sans activation métabolique. Il est génotoxique dans la plupart des tests pratiqués in vitro, induisant :

- des lésions de l'ADN (adduits et cassures simple-brin),
- des mutations géniques chez les bactéries, les levures, les champignons et les cellules de mammifère,
- des transformations, des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs, des cassures double-brin dans les cellules de mammifère et les lymphocytes humains en culture.

#### In vivo

Il est génotoxique pour les cellules somatiques et germinales ; il augmente le taux :

- de mutation dans les lymphocytes de rat et de souris et dans les cellules germinales de souris,
- des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs dans les lymphocytes et les cellules de la moelle osseuse du rat, de la souris, du lapin et du singe,
- des micronoyaux dans les érythrocytes périphériques du rat et de la souris,
- de létalité dominante chez la souris et le rat,
- d'adduits à l'ADN dans de nombreux organes du rat et de la souris et dans les cellules germinales de souris,
- des cassures simple-brin et des translocations dans les cellules germinales de la souris.

### Effets cancérogènes

[14, 20]

**L'oxyde d'éthylène est cancérogène par voie orale chez le rat et inhalatoire chez le rat et la souris.**

Le pouvoir cancérogène de l'oxyde d'éthylène a été testé chez le rat et la souris par différentes voies d'exposition :

- par voie orale chez le rat femelle (7,5 ou 30 mg/kg po/j, gavage 2 fois/sem., 150 semaines), il provoque une augmentation des carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac accompagnée de papillomes, d'hyperplasie ou d'hyperkératose de l'épithélium squameux. Quelques animaux présentent des métastases [34].
- par inhalation chez la souris (0 - 50 - 100 ppm 6 h/j, 5j/sem., pendant 102 semaines), il engendre une augmentation des carcinomes alvéolaires/bronchiolaires chez les mâles et une augmentation des adénomes et des carcinomes alvéolaires/bronchiolaires chez les femelles (100 ppm) ainsi que des adénocystomes papillaires dans la glande de Harder chez les animaux des 2 sexes (dès 50 ppm). Chez les femelles, il augmente le taux de carcinomes mammaires (seulement à 50 ppm), d'adénocarcinomes de l'utérus et de lymphomes malins (à 100 ppm) [28]. Chez le rat (0 - 10 - 33 - 100 ppm, 6 h/j, 5 j/sem. pendant 2 ans), il occasionne des leucémies monocytiques (dès 33 ppm) et des tumeurs cérébrales dans les 2 sexes, des mésothéliomes péritonéaux dans la région testiculaire et des fibrosarcomes sous-cutanés chez les mâles à 100 ppm [35, 36].
- par voie sous-cutanée chez la souris (0 - 0,1 - 0,3 - 1 mg/animal, 1 fois/sem. pendant 95 semaines), il produit des sarcomes au site d'injection.
- aucune tumeur n'est observée après application sur la peau de la souris (100 mg d'une solution à 10 % dans l'acétone 3 fois/sem. pendant toute la durée de vie) [37].

L'oxyde d'éthylène est reconnu comme cancérigène pour l'Homme par le CIRC (groupe 1) ; il existe des preuves solides montrant que la cancérigénicité de l'oxyde d'éthylène, agent alkylant à action directe, opère par un mécanisme génotoxique [14].

### Effets sur la reproduction

[17, 20]

*L'oxyde d'éthylène est embryo- et fœto toxique et toxique pour la fertilité du mâle. Les effets observés varient en fonction de la période d'exposition des mères.*

#### Fertilité

Dégénérescence des tubes séminifères et des cellules germinales, baisse de poids de l'épididyme et des testicules, diminution du nombre de spermatozoïdes et augmentation du pourcentage de sperme anormal ont été observées chez le rat (250 et 500 ppm, 6 h/j, 3 ou 5 j/sem., jusqu'à 13 semaines) [38, 39]. Une baisse du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes a été rapportée chez le singe exposé à 50 ppm pendant 24 mois (7 h/j, 5 j/sem) [30].

#### Développement

Des effets embryo- et fœtotoxiques ont été mis en évidence par inhalation chez le rat.

Dans une étude 2 générations, des rates ont été exposées à 10-33 ou 100 ppm (6 h/j, 5 j/sem) : les effets ont tous été observés dès 33 ppm. Chez les mères F0, une augmentation des pertes post-implantatoires a été rapportée ; concernant les générations F1 et F2, une diminution du poids fœtal a été notée, de même qu'une baisse du nombre de nouveau-nés vivants par portée (uniquement à 100 ppm) [20]. Suite à une exposition de 5 semaines à 150 ppm (3 semaines avant l'accouplement puis de GD1 à GD16, 7 h/j), une augmentation de l'incidence des résorptions a été observée ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus par portée. Les fœtus présentaient une diminution de leur poids et de la distance vertex-coccyx, ainsi qu'un retard d'ossification [20]. Suite à une exposition à 1200 ppm du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation (0-400-800-1200 ppm, 1 fois / jour, pendant 30 minutes), les dilations de l'uretère et du pelvis rénal ont vu leur incidence augmenter chez les fœtus. Toutefois, ces effets n'ayant pas été observés suite à des expositions similaires répétées (3 fois / jour à 800 et 1200 ppm), leur signification est probablement limitée. La diminution du poids des fœtus a été observée suite à ces expositions brèves répétées, en absence de toxicité maternelle manifeste (seulement diminution du poids à 1200 ppm) [40].

Le moment de l'exposition joue un rôle dans la toxicité fœtale : une exposition (1200 ppm pendant 1,5 heure) 1 ou 6 heures après un accouplement de 30 minutes induit une fœtalité en milieu et en fin de gestation et des malformations congénitales alors qu'une exposition 9 ou 25 heures après l'accouplement n'induit que peu de fœtotoxicité et pas de malformation [41, 42]. Les malformations observées comprenaient des hernies ombilicales, des malformations oculaires et cardiaques, des thorax ouverts, des fentes palatines ou des atteintes au niveau de la queue et des pattes. Lorsque l'exposition est réalisée avant l'accouplement, le nombre de résorptions est augmenté, probablement en raison des mutations létales dominantes survenues dans les ovocytes.

Des injections intra veineuses à des doses sublétales pour les mères (150 mg/kg/j du 6<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour de gestation) augmentent le taux d'anomalies cranio-faciales et de vertèbres soudées ; aucun effet n'est rapporté à 75 mg/kg/j [43].

### Effets perturbateurs endocriniens

L'oxyde d'éthylène est inscrit sur des listes répertoriant les perturbateurs endocriniens potentiels (Cf. Fiche toxicologique n°0 pour plus de détails).

À la date de rédaction de cette fiche toxicologique, il est retrouvé dans la base de données DEDuCT (liste 3) [44] ainsi que dans la liste établie et publiée par l'Anses en 2021 (groupe II : perturbateur endocrinien présumé) [45].

### Toxicité sur l'Homme

*L'inhalation de fortes concentrations d'oxyde d'éthylène provoque une irritation oculaire et respiratoire ainsi qu'une neurotoxicité avec troubles digestifs. Le contact avec l'oxyde d'éthylène liquide ou ses solutions aqueuses induit une irritation cutanée fonction de la concentration et de la durée de contact.*

*L'exposition prolongée à des concentrations élevées d'oxyde d'éthylène induit une neurotoxicité. Des cas de cataracte ont été attribués à l'exposition à l'oxyde d'éthylène lors d'opérations de stérilisation.*

*L'oxyde d'éthylène est génotoxique et cancérigène. Des excès de risques de cancers lymphopœïétiques, hématoœïétiques et dans une moindre mesure, de cancer du sein ont été rapportés dans des cohortes de travailleurs exposés.*

*Une augmentation des fausses couches, avortements spontanés, prématurité ou à l'inverse un allongement de la durée de grossesse a été décrite chez des femmes exposées professionnellement à l'oxyde d'éthylène.*

### Toxicité aiguë

L'inhalation brève de fortes concentrations (plusieurs centaines de ppm) provoque des phénomènes d'irritation des yeux et des voies respiratoires (dyspnée, cyanose,... jusqu'à l'œdème pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë), des troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée) et neurologiques (céphalée, somnolence, faiblesse musculaire, incoordination voire convulsion) [15, 46]. Un cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, ayant conduit à un infarctus cérébral, a récemment été décrit à la suite d'un accident d'exposition à un gaz de stérilisation (composé à 75 % d'oxyde d'éthylène et à 25 % de dioxyde de carbone) chez une femme de 58 ans travaillant dans une usine de fabrication de gélules [47].

L'oxyde d'éthylène liquide et ses solutions aqueuses provoquent une irritation de la peau et des yeux dont l'intensité dépend de la concentration mais également de la durée du contact influencée notamment par l'évaporation de la substance [20]. Les lésions à type de brûlures peuvent survenir de manière retardée [48]. Des signes d'irritation cutanée (vésicules, érythème,...) ont également été observés après contact avec des matériaux ou vêtements stérilisés à l'oxyde d'éthylène [17, 48].

### Toxicité chronique

Des dermatites irritatives de contact ou aéroportées ont été décrites suite à la manipulation sans protection de solution ou d'objet stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène [48].

Pour des expositions prolongées à des concentrations supérieures à la valeur limite, des cas de neuropathies sensitivo-motrices ont été décrits, le plus souvent aux membres inférieurs. Une atteinte neurogène a été retrouvée à l'électromyogramme. Ces neuropathies sont généralement réversibles. Dans certains cas, une atteinte neurologique centrale peut être objectivée, notamment par des anomalies cognitives aux tests psychométriques ; il s'agit d'études sur un nombre restreint de sujets exposés en milieu hospitalier à des concentrations souvent élevées (> 10 ppm) [20,49].

Plusieurs cas d'opacification du cristallin voire de cataracte ont été signalés chez des travailleurs exposés à des concentrations d'oxyde d'éthylène nettement supérieures à la valeur limite lors d'opérations de stérilisation [20, 48, 50, 51].

Quelques études décrivent des perturbations de l'hémogramme (hématoците, hémoglobine, neutrophiles, lymphocytes, plaquettes,...) chez des personnes exposées à l'oxyde d'éthylène en milieu hospitalier, mais les résultats sont parfois contradictoires et leur interprétation est délicate [17, 52].

#### Sensibilisation :

Des cas d'asthme attribués à l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène ont été décrits en milieu de soin. L'exposition à des gaz/vapeurs irritants comme l'oxyde d'éthylène peut entraîner un asthme induit par des irritants. Dans certains cas, la présence d'IgE spécifiques a été rapportée suggérant un mécanisme immuno-allergique [17, 48, 53, 54, 55].

Des dermatoses allergiques ont également été décrites chez des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène en milieu de soin mais celles-ci semblent exceptionnelles [17, 20, 48, 56].

### Effets génotoxiques

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant très réactif, susceptible d'interagir avec les protéines et les acides nucléiques. Il induit de façon dose-dépendante une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans les lymphocytes de travailleurs exposés. Le niveau de preuve quant à sa capacité à former des adduits à l'ADN et des mutations de gènes rapporteurs dans des cellules somatiques a été jugé faible par le CIRC (possiblement du fait d'un manque d'études adaptées) [14, 20].

### Effets cancérogènes

L'oxyde d'éthylène est reconnu comme « cancérogène pour l'Homme » par le CIRC (groupe 1). Chez l'animal, les données sur le mécanisme génotoxique et sur la cancérogénicité sont jugées suffisantes. Chez l'Homme, les preuves d'une association causale entre l'oxyde d'éthylène et les cancers lymphopoiétiques et hématopoiétiques (en particulier les tumeurs lymphoïdes, c'est-à-dire le lymphome non hodgkinien, le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique) ainsi que le cancer du sein sont jugées limitées [14].

De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le cancer (principalement les cancers hématopoiétiques) et l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène. Les données épidémiologiques les plus informatives proviennent d'une large étude de cohorte menée par le NIOSH auprès de 18 000 salariés américains exposés à l'oxyde d'éthylène dans plus d'une dizaine d'entreprises. Dans cette cohorte, il n'a pas été mis en évidence d'excès de mortalité par cancer (sauf par cancer des os sur la base d'un faible nombre de cas). En revanche, les données suggèrent une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène après un certain délai de latence et la mortalité par cancers hématopoiétiques surtout chez les hommes et en particulier par tumeurs lymphoïdes, et chez les femmes par cancer du sein [14]. D'autres études ont montré des résultats en faveur d'une association entre les cancers hématopoiétiques ou du sein et l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène, mais de façon inconstante, l'importance de l'effet observé restant souvent faible et les études présentant des limites [20, 57, 58].

A ce jour, les études épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure formellement à une association causale entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et d'autres types de cancers (estomac, cerveau, pancréas) [14].

### Effets sur la reproduction

Une augmentation du nombre de fausses couches, avortements spontanés mais également une prématurité ou à l'inverse un allongement de la durée de grossesse ont été décrites chez des femmes exposées à l'oxyde d'éthylène [59, 60, 61]. Il s'agit soit de personnel hospitalier soit d'assistantes dentaires. Un risque accru d'avortement spontané a également été rapporté dans une cohorte d'hommes exposés professionnellement à l'oxyde d'éthylène (OR=4,7 ; IC 95% [1,2-18,4] ; n=3/10 exposition paternelle à l'oxyde d'éthylène) [62]. L'interprétation de ces études est parfois difficile du fait des limites qu'elles présentent notamment la non prise en compte de tous les facteurs de confusion ou le faible nombre de cas étudiés.

### Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : décembre 2022

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques « Protection de la population » et « Protection de l'environnement » ne sont que très partiellement renseignées.

### Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.

- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Française)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2020-1546 du 9 décembre 2020.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2019/130 du parlement européen et du conseil du 16 janvier 2019 (JOUE du 31/01/2019).

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 66.

### Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

### Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

### Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

#### a) substance oxyde d'éthylène

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la substance oxyde d'éthylène figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Gaz inflammables, catégorie 1 ; H220
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301
- Corrosion cutanée, catégorie 1 ; H314
- Lésions oculaires graves, catégorie 1 ; H318
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 ; H331
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Effets narcotiques ; H336
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H340
- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360Fd
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée (système nerveux), catégorie 1 ; H372

**NOTE U** : lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ». L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas. Le fabricant choisira alors l'une ou l'autre de ces mentions.

Certains fournisseurs proposent de compléter la classification officielle par d'autres dangers (auto-classification) :

- Gaz chimiquement instables, catégorie A ; H230

Pour plus d'informations, consulter le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).

b) **mélanges** contenant de l'oxyde d'éthylène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des valeurs harmonisées de référence de toxicité aiguë (ETA) ont été fixées pour l'oxyde d'éthylène, par inhalation et par voie orale ; cette valeur doit être prise en compte pour le calcul de la classification de mélanges contenant de l'oxyde d'éthylène.

Pour plus d'informations, consulter le guide de l'ECHA sur l'application des critères CLP (<https://echa.europa.eu/fr/guidance-documents/guidance-on-clp>)

### Interdiction / Limitations d'emploi

#### ■ Produits CMR

Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B ; point 29 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées mutagènes 1A ou 1B ; point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées toxiques pour la reproduction 1B).

#### ■ Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (articles L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement). À terme, la totalité des produits biocides seront soumis à des autorisations de mise sur le marché.

L'oxyde d'éthylène est une substance active identifiée à l'annexe I et notifiée à l'annexe II du règlement (CE) n°1451/2007 uniquement pour le type de produits suivants : TP2 (désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides).

La mise sur le marché en tant que produit de protection pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (TP20) est interdite depuis le 9 février 2011 (décision de la Commission européenne n° 2010/72/UE) et l'utilisation de ces produits est interdite en France depuis le 9 août 2011 (arrêté du 22 juin 2010).

Pour plus d'information, consulter le Helpdesk Biocides de l'Anses (<https://www.helpdesk-biocides.fr>) ou le site de l'agence européenne (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

#### ■ Additifs alimentaires

L'oxyde d'éthylène ne peut pas être utilisé pour la stérilisation dans des additifs alimentaires conformément au règlement (UE) n° 231/2012 modifié.

### Protection de la population

- Article L. 1342-2 du Code de la santé publique en application du règlement CE/1272/2008 (CLP) :

- détention dans des conditions déterminées (art. R. 1342-21),
- étiquetage (cf. n°5 Classification & étiquetage),
- cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

### Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

### Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur ([www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr\\_f.html](http://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html)). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

### Recommandations

En raison de la toxicité et de la très grande inflammabilité de l'oxyde d'éthylène, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors de son stockage et de sa manipulation.

### Au point de vue technique

#### Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [61].

- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- **Ne pas fumer, vapoter, boire ou manger** sur les lieux de travail.

### Manipulation

- Réduire le nombre de contenants (bouteilles notamment) au minimum nécessaire permettant d'assurer le bon fonctionnement du poste de travail.
- Réduire le nombre de personnes exposées à l'oxyde d'éthylène.
- **Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Éviter l'inhalation de gaz.** Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** du gaz à la source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [62].
- Le **flexible utilisé** pour raccorder le contenant doit être adapté à l'oxyde d'éthylène, à la pression et comporter des câbles de retenues correctement fixés. Utiliser des équipements dont les matériaux sont compatibles et résistants à l'oxyde d'éthylène. Éviter tout rejet atmosphérique d'oxyde d'éthylène.
- Manipuler les contenants avec soin pour prévenir les chocs.
- Utiliser les **bouteilles debout et attachées** afin d'éviter leur chute.
- Fermer le robinet du contenant à chaque arrêt prolongé du poste (un flexible n'est pas conçu pour rester de manière prolongée sous pression).
- Lors des déplacements de contenants, privilégier un **dispositif de transport approprié** (type chariot porte-bouteille) muni d'un système d'attache. Le robinet doit être fermé et surmonté de son chapeau de protection s'il existe.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à l'oxyde d'éthylène présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (5 Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Procéder à un contrôle fréquent et régulier de la teneur de l'atmosphère en oxyde d'éthylène ou mieux, à un contrôle permanent complété par un système d'alarme automatique.
- N'utiliser que des installations technologiquement adaptées, exemptes de matériaux susceptibles de donner lieu à une réaction avec l'oxyde d'éthylène ; en particulier, exclure le cuivre, l'argent, le magnésium et leurs alliages. Utiliser des joints en polytétrafluoroéthylène et des lubrifiants fluorocarbonés.
- **Protéger** les contenants du soleil et des sources de chaleur.
- Ne jamais transvaser l'oxyde d'éthylène d'un contenant à un autre.
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de l'oxyde d'éthylène doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [63].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant de l'oxyde d'éthylène doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [64].
- Au besoin, les espaces dans lesquels l'oxyde d'éthylène est stocké et/ou manipulé doivent faire l'objet d'une **signalisation** [65].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'oxyde d'éthylène sans prendre les précautions d'usage [66].

### Equipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [67, 68]. Une attention particulière sera apportée lors du retrait des équipements afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [69 à 72].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AX lors de la manipulation de la substance [73].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : Viton<sup>®</sup>/Caoutchouc butyle, Kemblock<sup>®</sup> et Silver Shield<sup>®</sup> (PE/EVAL/PE). D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des contacts intermittents ou en cas d'**éclaboussure** : Caoutchouc butyle et AlphaTec<sup>®</sup> 02-100. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, néoprène, nitrile et le polychlorure de vinyle [74 à 76].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de se conformer strictement à la notice du fabricant [77].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [78].

### Déchets

- Dans tous les cas, traiter les déchets, résidus ou bouteilles endommagées dans les conditions autorisées par la réglementation.

### Stockage

- Stocker les contenants (bouteilles) d'oxyde d'éthylène **debout et attachés**, dans des locaux frais et sous ventilation mécanique permanente. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...) supérieures à 50°C. Dans tous les cas, il conviendra de se conformer aux préconisations du fabricant.
- Le **stockage** de l'oxyde d'éthylène s'effectue habituellement sous forme de gaz liquéfié ; l'ogive de la bouteille est de couleur jaune [79]. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la bonne compatibilité entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- Ne pas entreposer avec des matières oxydantes, des substances comburantes ou tout produit chimique dangereux.
- Les contenants vides doivent être identifiés et stockés séparément. Ils doivent être évacués régulièrement par le fournisseur.
- **Fermer soigneusement** les contenants et ne pas laisser les flexibles sous pression. Surmonter le robinet de son chapeau de protection s'il existe.
- Mettre le matériel électrique et non-électrique, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.

### En cas d'urgence

- En cas de **fuite non enflammée**, fermer l'arrivée du gaz ; si la fuite ne peut être stoppée, interdire l'approche pour éviter tout risque d'inflammation (matériel électrique, feu nu...). Dans tous les cas, aérer la zone et évacuer le personnel en évitant la génération de sources d'inflammation.
- En cas de **fuite enflammée**, fermer l'arrivée du gaz si l'accès au robinet peut se faire sans risque ; si la fuite ne peut être stoppée, laisser brûler en refroidissant les bouteilles et les installations voisines exposées au feu à l'aide d'eau pulvérisée.
- Si des bouteilles d'oxyde d'éthylène sont **exposées à un incendie** (sans que l'oxyde d'éthylène ne brûle lui-même), refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- En cas d'**échauffement apparent d'une bouteille**, ne pas s'en approcher et arroser abondamment la bouteille avec de l'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- Prévoir des moyens de secours appropriés contre l'incendie, à proximité immédiate du dépôt.
- Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir à proximité et à l'extérieur des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **rince-œil** et de **douches de sécurité**, notamment compte tenu du risque de brûlures par l'oxyde d'éthylène liquide (voir "Toxicité aiguë") [80].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

### Au point de vue médical

- **Lors des visites initiale et périodiques**
  - Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents ou symptômes évocateurs de pathologies respiratoires, neurologiques, hématologiques, ophtalmologiques, ainsi que des signes d'irritation de la peau, et des muqueuses oculaire et respiratoire.
  - L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'un bilan hématologique (numération formule sanguine et plaquettes) et d'épreuves fonctionnelles respiratoires qui serviront de référence.
  - La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (NFS, plaquettes, EFR, test psychométriques, bilan ophtalmologique,...) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
  - Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de la substance.
- **Fertilité / Femmes enceintes ou allaitantes**
  - L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
  - Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
  - Informer les salarié(s) exposés des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.
  - Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

### Surveillance post-exposition et post-professionnelle

En l'absence de recommandations de bonne pratique concernant la surveillance post-exposition ou post-professionnelle des travailleurs ayant été exposés à cette substance, le médecin considérera le profil toxicologique de la substance, en particulier sa cancérogénicité, les scénarios d'exposition, l'état de santé et l'âge des travailleurs concernés.

### Conduites à tenir en cas d'urgence

- En cas de **contact cutané**, appeler immédiatement un SAMU. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Dans tous les cas, consulter un médecin.
- En cas de **projection oculaire**, appeler immédiatement un SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.
- En cas d'**inhalation**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos.
- Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).

### Bibliographie

- 1 | Ethylene Oxide. Fiche IPCS. ICSC 0155. International Labour Organization (ILO), 2015 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home/>).
- 2 | Ethylene Oxide. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 3 | Ethylene Oxide. In : HSDB. US NLM, 2022 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Ethylene Oxide. In : CAMEO Chemicals. National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) (<https://cameochemicals.noaa.gov/>).
- 5 | Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 6 | Oxyde d'éthylène. Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 7 | Ethylene Oxide. In : Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati : ACGIH ; 2021.

- 8 | Ethylene Oxide. Method 1010. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, Salt Lake City, 2007 ( [www.osha.gov/dts/sltc/methods](http://www.osha.gov/dts/sltc/methods)).
- 9 | Oxyde d'éthylène. Fiche 055. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2021 ( <https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 10 | Oxyde d'éthylène. Fiche 059. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2021 ( <https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 11 | Oxyde d'éthylène. Fiche 060. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2021 ( <https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 12 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz des vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme française homologuée NF X 43-267. Juin 2014. Indice de classement X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014 : 56 p.
- 13 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des méthodes de mesure de six substances listées par la directive européenne (UE) 2017/2398, 220 p. ANSES, 2019.
- 14 | Ethylene oxide. In : Chemical agents and related compounds. A review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risks to humans. Volume 100F. IARC, 2012 ( <http://monographs.iarc.fr/>).
- 15 | Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethylene oxide. SCOEL/SUM/160. European Commission, 2012.
- 16 | Ehrenberg L, Hiesche KD, Osterman-Golkar S et Wennberg I - Evaluation of genetic risks of alkylating agents: Tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat Res.* 1974 ; 24 : 83-103.
- 17 | Ethylene Oxide. Concise International Chemical Assessment Documents CICADs 54. IPCS Inchem, World health organization (WHO). 2003.
- 18 | Brown CD, Wang BA et Fennell TR - *In vivo* and *in vitro* kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 ; 136(1) : 8-19.
- 19 | Oxirane. IMAP Single Assessment Report. NICNAS, 2014 ( <https://www.nicnas.gov.au/>).
- 20 | Ethylene oxide. Toxicological Profiles. Draft for Public Comment. ATSDR, 2020 ( <https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 21 | Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F et al. - Ethylene oxide exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986 ; 58 : 105-112.
- 22 | Ethylene oxide. In : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risks to humans, some industrial chemicals. Volume 60. IARC, 1994.
- 23 | Fennell TR et Brown CD - A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 ; 173 : 161-175.
- 24 | Filser JG, Denk B, Törnqvist M, Kesslet W et al. - Pharmacokinetics of ethylene in man ; body burden with ethylene oxide and hydroxyethylation of hemoglobin due to endogenous and environmental ethylene. *Arch Toxicol.* 1992 ; 66 : 157-163.
- 25 | Ethylene oxide. Update 2019. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021.
- 26 | Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission - Ethylene oxide - Addendum : Derivation of BAR. Assessment Values in Biological Material - Translation of the German version from 2022. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 ; 7(1) : DocD18. ( [https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).
- 27 | Hollingsworth MS, Rowe VK, McCollister DD et Spencer HC - Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *AMA Arch Ind Health.* 1956 ; 13(3) : 217-227.
- 28 | Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CASRN 75-21-8) in B6C3F1 Mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series TR-326. US department of health and human services, 1987.
- 29 | Jacobson KH, Hackley EB et Feinsilver L - The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *AMA Arch Ind Health.* 1956 ; 13(3) : 237-244.
- 30 | Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Burg JR et al. - Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 ; 76 : 69-84.
- 31 | Fujishiro K, Mori K et Inoue N - Chronic inhalation effects of ethylene oxide on porphyrin-heme metabolism. *Toxicology.* 1990 ; 61(1) : 1-11.
- 32 | Snellings WM, Weil CS et Maronpot RR - A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 ; 76 : 510-518.
- 33 | Ohnishi A, Inoue N, Yamamoto T, Murai Y et al. - Ethylene oxide neuropathy in rats : Exposure to 250 ppm. *J Neuro Sci.* 1986 ; 74 : 215-221.
- 34 | Dunkelberg H - Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration in rats. *Br J Cancer.* 1982 ; 46 : 924-933.
- 35 | Garman RH et Snellings WM - Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem Toxicol.* 1986 ; 24(2) : 145-153.
- 36 | Snellings WM, Weil CS et Maronpot RR - A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984a ; 75(1) : 105-117.
- 37 | Van Duuren BL, Orris L et Nelson N - Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J Natl Cancer Inst.* 1965 ; 35 : 707-717.
- 38 | Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N et al. - Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48(4) : 270-274.
- 39 | Kaido M, Mori K et Koide O - Testicular damage caused by inhalation of ethylene oxide in rats : light and electron microscopic studies. *Toxicol Pathol.* 1992 ; 20(1) : 32-43.
- 40 | Saillenfait AM, Gallissot F, Bonnet P et Protois JC - Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 ; 34(2) : 223-227.
- 41 | Generoso WM, Rutledge JC, Cain KT, Hughes LA et al. - Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat Res.* 1987 ; 176 : 269-274.
- 42 | Rutledge JC et Generoso WM - Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote. *Teratology.* 1989 ; 39(6) : 563-572.
- 43 | Barde JB et Kimmel CA - The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980 ; 56 : 16-22.
- 44 | Oxyde d'éthylène. In : base de données DeDuct ( <https://cb.imsc.res.in/deduct/>).

- 45 | Oxyde d'éthylène. In : Liste des Liste des perturbateurs potentiels, ANSES ( <https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-a-l-elaboration-d-une-liste-de-substances> <sup>1</sup>).
- 46 | National Research Council. Ethylene oxide. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Volume 9. 2010 : 46-135p.
- 47 | Lin B, Wang C, Lu N, Zhang L, Jiang B. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with cerebral infarction caused by acute high-level vapor exposure of ethylene oxide : a case report. *BMC Neurol.* 2021 ;21(1) :391.
- 48 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 5<sup>ème</sup> édition. Paris : Éditions ESKA ; 2018 : 697 p.
- 49 | Brashear A et al. - Ethylene oxide neurotoxicity : a cluster of 12 nurses with peripheral and central nervous system toxicity. *Neurology.* 1996 ;46(4) :992-8.
- 50 | Deschamps D et al. - Toxicity of ethylene oxide on the lens and on leukocytes : an epidemiological study in hospital sterilisation installations. *British Journal of Industrial Medicine.* 1990 ; 47 : 308-313.
- 51 | Jay WM, Swift TR, Hull DS - Possible relationship of ethylene oxide exposure to cataract formation. *Am J Ophthalmol.* 1982 ;93(6) :727-32.
- 52 | CLH report for ethylene oxide, oxirane. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. 2016. 122p. ( <https://echa.europa.eu/documents/10162/4e5b7970-8517-02ef-c757-8f62097fbc10>).
- 53 | Rosenberg N - Allergies respiratoires professionnelles chez les personnels de santé. TR 54. Références en santé au travail. 2012 ;(132) :77-92.
- 54 | Rosenberg N - Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier. TR26. Références en santé au travail. 2000 ;(84) :435-443.
- 55 | Substance evaluation conclusion document. Ethylene oxide. CORAP. 2013. 11p. ( <https://echa.europa.eu/documents/10162/4a2a31f6-aa6b-41f0-5f10-2e4eca6c6fe9>).
- 56 | Breuer K, Worm M, Skudlik C, John SM - Ethylene oxide as an occupational contact allergen - an underestimated problem ? *Allergol Select.* 2017 ;1(1) :9-13.
- 57 | Jinot J, Fritz JM, Vulimiri SV, Keshava N - Carcinogenicity of ethylene oxide : key findings and scientific issues. *Toxicol Mech Methods.* 2018 ;28(5) :386-396.
- 58 | Mikoczy Z, Tinnerberg H, Björk J, Albin M - Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide : updated cohort study findings 1972-2006. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 ;8(6) :2009-19.
- 59 | Rowland AS et al. - Ethylene oxide may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth and postterm birth. *Epidemiology.* 1996, 7, 4 : 363-368.
- 60 | Hemminki K et al. - Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 ;285(6353) :1461-3.
- 61 | Gresie-Brusin DF et al. - Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ;80(7) :559-65.
- 62 | Lindbohm ML et al. - Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am J Public Health.* 1991 ;81(8) :1029-33.
- 63 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED945. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 64 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 65 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED6354. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 66 | Le permis de feu. Brochure ED6030. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 67 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 68 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 ( [https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau\\_recommandations](https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations)).
- 69 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 70 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 71 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 72 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 73 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 74 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 75 | Ethylene oxide. Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 7<sup>th</sup> édition. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 76 | Oxyde d'éthylène. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 ( <https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 77 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 78 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 79 | Les bouteilles de gaz : identification, prévention lors du stockage et de l'utilisation. Brochure ED 6369. INRS ( <https://www.inrs.fr>).
- 80 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS ( <https://www.inrs.fr>).

<sup>1</sup> <https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-a-l-elaboration-d-une-liste-de-substances>

## Historique des révisions

Seuls les éléments cités ci-dessous ont fait l'objet d'une mise à jour ; les autres données de la fiche toxicologique n'ont pas été réévaluées.

Date	Description

---

1 <sup>re</sup> édition	1968
2 <sup>e</sup> édition	1982
3 <sup>e</sup> édition	1992
4 <sup>e</sup> édition	2006
5 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle)	2012
6 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) ■ Recommandations techniques (manipulation)	2016
7 <sup>e</sup> édition (mise à jour complète)	Décembre 2022



## Résumé

La présente thèse a pour objectif l'étude de manière approfondie de l'utilisation de l'oxyde d'éthylène en tant qu'agent de stérilisation pour les dispositifs médicaux à usage unique. Le but principal est en effet de fournir un examen critique de l'efficacité de cette méthode, tout en évaluant les risques potentiels liés à la toxicité de l'oxyde d'éthylène et de ses résidus. En particulier, l'intégration industrielle de cette technique dans le processus de stérilisation des dispositifs médicaux mérite une vigilance particulière pour ses aspects pratiques et les défis qui y sont associés.

L'analyse de l'efficacité de la méthode de stérilisation repose sur la compatibilité du produit et de son emballage avec l'oxyde d'éthylène, sur les propriétés bactéricides, virucides, fongicides, sporicides de l'oxyde d'éthylène sur la charge microbiologique, mettant en lumière ses avantages et ses limites. La préoccupation majeure, qui est bien sûr la sécurité des patients et des travailleurs exposés, exige que l'on fixe les limites d'utilisation du dispositif pour préserver la santé des personnes.

Par ailleurs, la thèse examine les caractéristiques, les validations et les contrôles du procédé de stérilisation et de ses équipements afin de maintenir ses propriétés dans le contexte de la stérilisation des dispositifs médicaux en vigueur. Des recommandations sont formulées pour optimiser l'intégration de cette méthode tout en minimisant son impact sur l'environnement et en assurant la sécurité des travailleurs.

En conclusion, cette thèse offre une perspective complète et critique sur l'oxyde d'éthylène en tant que moyen de stérilisation, alliant une analyse approfondie de son efficacité et de sa toxicité avec une évaluation des aspects pratiques de son utilisation dans l'industrie médicale. Les résultats et les recommandations présentés visent à informer les professionnels de la santé sur les meilleures pratiques en matière de stérilisation des dispositifs médicaux, ce qui est fondamental.

Mots clés : oxyde d'éthylène, stérilisation des dispositifs médicaux, efficacité de la stérilisation, toxicité, intégration industrielle, compatibilité du produit et de son emballage, charge microbiologique, risques pour la santé, sécurité des patients, sécurité des travailleurs, impact environnemental, industrie médicale.



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :