

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 8

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Louis Plocco, né le 17 octobre 1994, à Paris XIV

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 FEVRIER 2021

**Analyse de risques appliquée à la validation d'une technique adaptée de  
stérilisation à l'oxyde d'éthylène de dispositifs médicaux.**

**JURY**

**Présidente :**

Mme DAVID Stéphanie, Maître de conférences, Pharmacie galénique, UFR  
Pharmacie-Tours

**Membres :**

Mme VERGOTE Jackie, Maître de conférences, Affaire réglementaire et  
Management de la qualité, UFR Pharmacie-Tours, Docteur en pharmacie  
M HAUDEBOURG Philippe , Pharmacien Responsable Intérimaire, Laboratoire  
CAT, Docteur en pharmacie

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

**ENSEIGNANTS**

**10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE RÉGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE

### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## **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 ;*

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

*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 ;*

*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.*

Date : 12.02.2021

L'étudiant

M Louis PLOCCO

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

## **Remerciements**

### **A Madame Stéphanie David,**

Je vous remercie de m'avoir cet honneur de participer et de présider ce jury de thèse.

### **A ma directrice de thèse, Madame Jackie Vergote,**

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce sujet de thèse. Je veux également vous remercier pour tous les conseils prodigués lors de nos nombreux échanges. Merci encore une fois pour ces relectures qui nous ont permis d'atteindre notre objectif.

### **A Philippe Haudebourg,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'être dans mon jury de thèse. Mais également pour m'avoir appris le process de stérilisation à l'oxyde d'éthylène mais également pour m'avoir transmis son savoir de l'assurance qualité et son expérience de pharmacien intérimaire.

### **A la faculté de pharmacie Philippe Maupas de Tours,**

Pour toutes ces années d'études exceptionnelles tant sur le plan universitaire que sur le plan amical. Je n'oublierai jamais les moments d'émotion et de rebondissement que j'ai vécus.

## **Thèse dédiée à :**

### **A mes parents,**

Pour leurs conseils, leurs sagesses, leurs investissements dans mon éducation et pour m'avoir aiguillé dans mes choix professionnels et personnels.

### **A mon amour et future femme, Laura,**

Pour m'avoir soutenue, épaulée et avoir supportée mon caractère pendant toutes nos études.

### **A ma petite sœur Sophie et mon petit frère Olivier,**

Pour avoir formé un trio fraternel entre joie, bagarres et rires.

### **A Papy et Mamie Denise,**

Qui seraient fiers de moi aujourd'hui et pour leur indéfectible amour.

### **A tous les membres de ma famille,**

Pour ces 26 années et pour les nombreuses autres devant nous.

### **Et bien sûr, sans nul doute les plus décisifs,**

JTO, une pensée toute particulière me vient pour toi, mon ami, pour ces années indescriptibles. Que cela perdure dans nos futurs.

A Foreau et Poisson, mes comparses de toujours.

Merci à Jean, Charon, Claude, Léo, Margot, Adrien, RGO, ORO, MBO, Chloé, Guillaume, Gautron, Fanny, Boudi, Cyril et Mathieu pour ces soirées incroyables.

# Table des matières

<b>Table des abréviations</b> .....	10
<b>Table des figures</b> .....	11
<b>Table des tableaux</b> .....	12
I. Introduction .....	13
II. Les dispositifs médicaux .....	14
A. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ? .....	14
B. Les différents types de dispositifs médicaux .....	15
1. Classe I .....	16
2. Classe IIa .....	16
3. Classe IIb .....	16
4. Classe III .....	17
C. Nouveau règlement européen (UE) 2017/745 .....	17
III. Le processus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène .....	19
A. Introduction .....	19
B. La réglementation en vigueur .....	20
1. NF EN ISO 11135 : 2014 .....	20
2. NF EN ISO 11138-2 : 2017 .....	22
C. L'oxyde d'éthylène .....	24
1. Présentation chimique/moléculaire/famille .....	24
2. Toxicologie humaine .....	25
a) Classification Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique .....	25
b) Classification du Centre International de Recherche sur le Cancer .....	25
c) Impact de l'oxyde d'éthylène sur l'homme .....	26
(1) Les pathologies induites par l'oxyde d'éthylène .....	27
(2) Les moyens de protections .....	27
3. Impact écologique et environnemental .....	28
D. Principe de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène .....	30
1. Extermination de la charge microbienne .....	30
2. Les étapes de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène .....	31
a) Le préconditionnement .....	31
b) La stérilisation .....	32
c) La désorption .....	33
3. La vérification de la stérilisation .....	34
a) Indicateur visuel .....	34

b)	Paramètres de stérilisation.....	35
c)	La contamination initiale .....	36
d)	Les indicateurs biologiques .....	36
e)	L'essai de stérilité .....	37
f)	Présence d'oxyde d'éthylène par CPG .....	38
E.	Conclusion sur le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.....	38
IV.	L'Analyse de risques .....	39
A.	Qu'est-ce qu'un risque ?.....	39
B.	Objectifs de l'analyse de risque.....	40
C.	La réglementation en vigueur .....	41
D.	Composition d'une analyse de risques pour les dispositifs médicaux.....	43
1.	Identification du risque .....	45
2.	Evaluation du risque .....	45
a)	Grille de cotation .....	45
b)	Notation du risque.....	46
3.	Maîtrise du risque.....	47
a)	Mesure d'atténuation du risque .....	47
b)	Nouveau risque associé .....	48
4.	Evaluation des risques résiduels.....	48
a)	Le risque résiduel.....	48
b)	Le bilan des risques résiduels .....	49
5.	Analyse du rapport Bénéfice/Risque .....	49
a)	Définition du rapport Bénéfice/Risque .....	49
b)	Principe de l'analyse Bénéfice/Risque.....	50
c)	La différence avec le médicament.....	51
E.	Conclusion sur l'outil de l'analyse de risques.....	51
V.	Analyse de risques appliquée à la validation d'une technique adaptée de stérilisation à l'oxyde d'éthylène .....	53
A.	Introduction.....	53
1.	Etat des lieux avant analyse .....	53
2.	Bénéfices attendus .....	55
B.	Application de l'analyse de risques .....	56
1.	Lancement de l'analyse de risques.....	56
2.	Description des procédés .....	56
3.	Listing des phénomènes dangereux.....	57
4.	Cotation initiale du risque .....	58



5.	Evaluation initiale du risque et acceptabilité .....	59
6.	Maîtrise du risque.....	59
7.	Apparition d'un risque supplémentaire ? .....	60
8.	Cotation finale du risque .....	60
9.	Evaluation finale du risque et acceptabilité .....	61
10.	Bilan des risques résiduels .....	63
11.	Décision sur l'acceptabilité du risque résiduel globale .....	65
12.	Analyse du rapport Bénéfice/Risque des risques résiduels .....	65
VI.	Conclusion .....	66
VII.	Bibliographie.....	67
VIII.	Annexes .....	70
	Annexe 1 : Propriétés physicochimiques de l'oxyde d'éthylène.....	70
	Annexe 2 : Masque à gaz complet (Photo prise au Laboratoire CAT) .....	71
	Annexe 3 : Cartouche AX marron (Photo prise au Laboratoire CAT) .....	71
	Annexe 4 : Signalétique des propriétés de l'OE .....	72

## Table des abréviations

ADR :	Analyse De Risques
B/R :	Bénéfices/Risques
CI :	Contamination initiale
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP :	Classification, Labelling, Packaging
CMR :	Cancérigène / Mutagène / Reprotoxique
CPG :	Chromatographie en Phase Gazeuse
DM :	Dispositif médical
DMs :	Dispositifs médicaux
EN :	European Norm
IB/IBs	Indicateur(s) Biologique(s)
ICH :	International Council for Harmonisation
ISO :	International Organization for Standardization
NF :	Norme Française
OE :	Oxyde d'éthylène
UE :	Union Européenne
UDI :	Identifiant Unique des Dispositifs médicaux
UFC :	Unité Formant Colonie

## Table des figures

Figure 1 – Chronologie des étapes d'implémentations du règlement (UE) 2017/745 .....	17
Figure 2 - Composition du code d'Identification Unique des DMs (UDI) (3).....	18
Figure 3 - Rétrospective réglementaire ISO 11135 :2014 .....	20
Figure 4 - Rétrospective réglementaire ISO 11138-2 : 2017 .....	22
Figure 5 - Formule semi-développée de l'oxyde d'éthylène (8) .....	24
Figure 6 - Courbe de décroissance de la population microbienne.....	30
Figure 7 - Indicateur visuel avant contact avec l'OE .....	34
Figure 8 - Indicateur visuel après contact avec l'OE.....	35
Figure 9 - Rétrospective réglementaire ISO 14971 : 2019 .....	42
Figure 10 - Les 12 étapes de l'analyse de risques du DM.....	44
Figure 11 - Schéma de la modification envisagée pour le processus de stérilisation.....	54
Figure 12 - Graphique (de type barres groupées) montrant la répartition des risques initiaux et finaux de l'ADR réalisée.....	63
Figure 13 - Extrait de l'ADR appliquée au sujet traité .....	64

## Table des tableaux

Tableau I - Présentation des parties et annexes dans la norme ISO 11135 : 2014.....	21
Tableau II - Présentation des parties et annexes dans la norme ISO 11138-2 : 2017.....	23
Tableau III - Définition des classes de dangers CMR (12).....	25
Tableau IV - Critères de classement du CIRC des agents cancérogènes (14).....	26
Tableau V - Présentation des parties et annexes présentes dans la norme ISO 14971 : 2019 .....	43
Tableau VI - Description de la gravité dans l'ADR .....	58
Tableau VII - Description de la fréquence dans l'ADR .....	58
Tableau VIII - Grille de cotation initiale d'estimation du risque.....	59
Tableau IX - Description de la détectabilité dans l'ADR .....	61
Tableau X - Grille de cotation finale d'estimation du risque .....	62

## I. Introduction

Le dispositif médical étant assez méconnu, ou en tout cas moins connu que celui du médicament, il est cependant tout aussi indispensable pour la prise en charge des patients. Au cours d'une carrière professionnelle de pharmacien industriel, il est bon de s'intéresser à la spécificité si particulière des dispositifs médicaux. La réalisation de ce sujet de thèse est concomitante à un projet interne d'entreprise.

L'analyse de risques (ADR) a pris un essor considérable ces dernières années au sein des entreprises concernant la santé humaine et animale. C'est tout naturellement qu'une application d'ADR à un processus de stérilisation a été choisie afin de présenter une utilisation et l'utilité d'un tel outil qualité.

Le projet consiste en la fusion de deux cellules distinctes rentrant en compte dans le process de stérilisation à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux. La cellule de pré-conditionnement et celle de stérilisation ne doivent faire plus qu'une seule et même cellule afin de n'avoir plus qu'une seule étape de stérilisation dans le même équipement. Pour se faire, il faut évaluer les risques encourus par un tel changement dans la technique de stérilisation et ce que ça implique pour les équipements de stérilisation. Ce projet s'inscrit notamment dans le cadre d'une simplification du process de stérilisation qui sera vu en détails tout au long de ce travail.

Au travers de l'application d'une ADR, il va être mis en exergue les risques auxquels seront exposés les opérateurs habilités, l'entreprise, la qualité des produits stérilisés et plus important encore, les patients qui seront traités par les produits stérilisés selon ce nouveau processus.

L'ADR est l'outil idéal permettant de confronter les différents corps de métiers au sein des industries de santé. C'est une des raisons pour lesquelles ce sujet a été choisi afin d'en explorer toutes ces facettes et d'apprécier toute la complexité de cet outil.

## II. Les dispositifs médicaux

L'origine des DMs remontent quasiment à l'origine de l'Humanité. Depuis toujours, l'Homme à chercher à utiliser des cataplasmes ou des outils afin de se soigner et traiter ses blessures. L'essor des DMs explose littéralement après la Seconde Guerre Mondiale, qui a malheureusement été un accélérateur dans le domaine des soins d'urgence et de convalescences. A titre de comparaison, et pour souligner l'importance des DMs dans le monde, il est physiquement possible de dénombrer le nombre de spécialités pharmaceutiques dans le monde. A contrario, pour les DMs, il est impossible à l'heure actuelle de connaître précisément à travers le nombre de références de DMs qui se comptent probablement en millions.

Au fil des années donc, les DMs sont devenus incontournables dans la prise en charge thérapeutique des patients et sont présents dans tous les domaines médicaux, paramédicaux, vétérinaires, etc.

De quoi s'agit-il ? Il sera, au travers de cette quatrième partie, effectuée la description, la classification des DMs et une attention particulière sera accordée au nouveau règlement européen (UE) 2017/745 applicable au 26 Mai 2020.

### A. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?

La définition d'un dispositif médical est donnée par le Code de la Santé Publique :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales 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. Constitue également un dispositif médical, le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain, ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »(1).

Les dispositifs médicaux sont largement utilisés dans le domaine de la santé humaine et vétérinaire et sont devenus indispensables dans de nombreuses prises en charge thérapeutiques des patients (que ce soit chez le médecin généraliste pour un simple vaccin avec la seringue injectable ou alors, lors de soins intensifs de chimiothérapies avec des DMs variés et sophistiqués). Dans les deux exemples cités, un ou des dispositif(s) médical(aux) entrent en jeu pour assurer l'administration des médicaments. Pour le vaccin, il y aura une association seringue/aiguille et pour les soins de chimiothérapies par exemple une association tubulure/aiguille de perfusion voire même une pompe PCA (Patient Control Analgesia ou Analgésie Contrôlée par le Patient) permettant au patient d'auto-réguler sa dose d'analgésique, comme la morphine par exemple, en fonction de la douleur ressentie. Les kits de sutures d'urgences, les pacemakers, le matériel de tatouage ou encore les DAE (Défibrillateurs Automatisés Externes) ne sont qu'une partie infime de tous les produits que l'on peut trouver sur le marché et qui entrent dans la définition des DMs.

## B. Les différents types de dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont classés selon différents critères en fonction de leur temps de contact avec les patients, s'ils sont considérés comme des dispositifs invasifs ou non. Les dispositifs médicaux sont répartis en 4 catégories et sous-catégories appelées « Classe ». Pour un dispositif constitué d'une combinaison avec un autre, il faudra définir la classe de chacun des dispositifs. Un total de 22 règles permet de classer l'ensemble des DMs qui seront mis sur le marché.

Ce système de classe (I<IIa<IIb<III) est un système de classification par risques, de l'utilisation qu'induisent les DMs appartenant à l'une des classes citées ci-après.(2)

### 1. Classe I

La Classe I regroupe les DMs comme les verres correcteurs, les pansements, les stéthoscopes ou les scalpels réutilisables. Ce sont des DMs très peu invasifs ou non invasifs. La Classe I regroupe les DMs ayant un niveau de risque faible vis-à-vis de l'homme lors de leur utilisation. Ces DMs ont une fonction d'accompagnement sans modification directe sur l'homme ou devant avoir une utilisation limitée dans le temps (< 1 heure). (2)

### 2. Classe IIa

La Classe IIa regroupe les DMs comme les aiguilles, les prothèses auditives, les gants chirurgicaux, les lentilles de contact ou les cathéters. Ce sont des DMs invasifs sur une courte durée (entre 1 heure et 30 jours) ou alors des DMs chirurgicaux. La Classe IIa regroupe donc les DMs ayant un niveau de risque d'utilisation plus élevé que ceux de la Classe I. Les DMs de la Classe IIa n'ont pas vocation à être implantés chez les patients. (2)

### 3. Classe IIb

La Classe IIb regroupe les DMs comme les ciments osseux non résorbables, les stents, les prothèses articulaires ou les sutures non résorbables. Ce sont des DMs invasifs de longue durée (> 30 jours). La Classe IIb regroupe les DMs ayant un niveau de risque plus élevé que ceux de la Classe IIa pour la santé lors de leur utilisation. Les DMs de Classe IIb vont pouvoir être implantés dans le corps humain. (2)



#### 4. Classe III

La Classe III regroupe les DMs comme les DMs couplés à un médicament (ciments osseux antibiotiques, préservatifs avec spermicide, cathéters avec héparine...), les DMs avec action biologique directe sur le corps humain et les DM composés de cellules ou tissus d'origines animales. La Classe III regroupe donc les DMs les plus à risques lors de leur utilisation. Les DMs de Classe III sont dits implantables s'ils sont laissés en place dans l'organisme pour une durée > 30 jours et ils peuvent être en contact direct avec les tissus du système nerveux central, du cœur ... (2)

#### C. Nouveau règlement européen (UE) 2017/745

Le règlement européen (UE) 2017/ 745 fait suite aux scandales sanitaires liés aux dispositifs médicaux de ces dernières années comme celui des prothèses mammaires au gel frelaté de la société PIP (Poly Implant Prothese). L'objectif du règlement pour lutter face à la recrudescence des cas d'effets indésirables liés à un dispositif médical dans l'union européenne est de renforcer la sécurité sanitaire en Europe en passant notamment par une harmonisation réglementaire au sein de l'espace européen. Le processus de mise en place du nouveau règlement s'étalera sur 10 ans, comme le montre la chronologie d'implantation de la Figure 1.

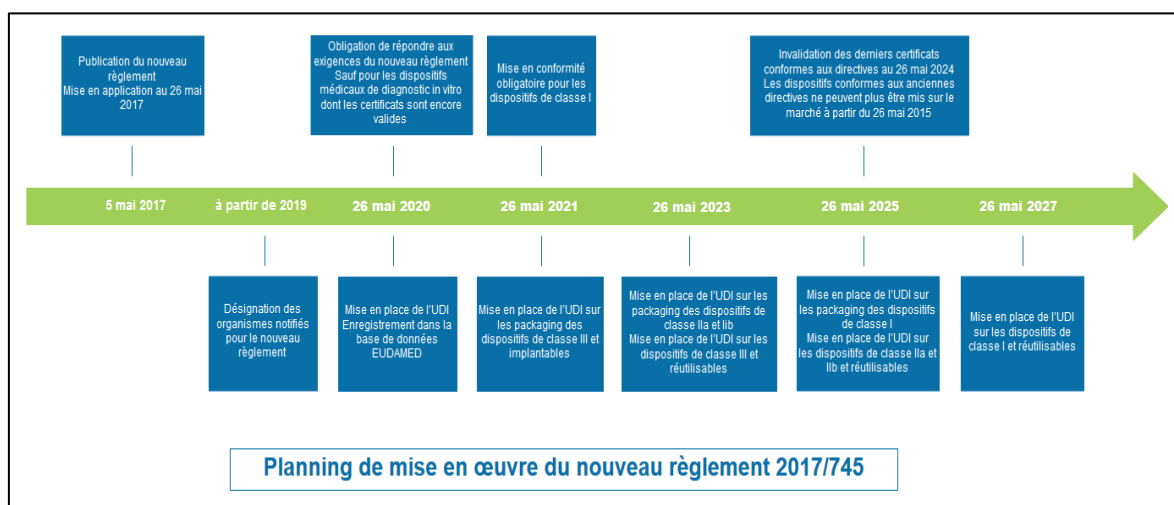


Figure 1 – Chronologie des étapes d'implémentations du règlement (UE) 2017/745

L'accent est mis sur une reclassification des DM mais également de la création d'une base de suivi informatisée européenne des dispositifs médicaux Eudamed. Afin d'apporter un suivi supplémentaire sur les dispositifs médicaux, un résumé périodique de sécurité devra être fait par les fabricants de DM. La nouveauté apportée par le règlement est l'obligation d'apposition d'un identifiant unique des dispositifs (UDI). C'est une suite de chiffres et de lettres permettant d'identifier chaque dispositif (en Figure 2, il est présenté la construction macroscopique de l'UDI). Ce numéro suivra une règle internationale de codification.(3)

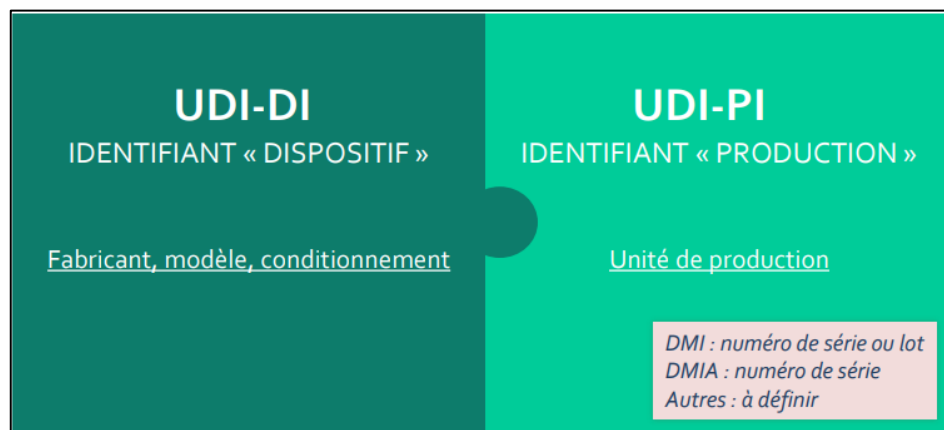


Figure 2 - Composition du code d'Identification Unique des DMs (UDI) (3)

Voici en partie les évolutions apportées par cette réglementation. Il y aura également à terme un identifiant unique par dispositif afin d'assurer une traçabilité au cas par cas pour chacun. De nouveaux dispositifs sont intégrés à la réglementation comme les logiciels de suivis connectés donnant un suivi en temps réel sur les paramètres de santé des patients comme la fréquence cardiaque ou le suivi de la glycémie en temps réel par exemple.

### III. Le processus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

#### A. Introduction

L'oxyde d'éthylène (OE) est un agent alkylant connu depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Sa découverte a été permise par l'évolution des progrès en chimie lors de cette période. L'OE a eu et a d'autres utilisations que celle que nous détaillerons dans cette thèse. Il est question ici de son utilisation pour les activités de stérilisation et d'éradication de microorganismes pouvant potentiellement engendrer des infections nosocomiales auprès de patients hospitalisés ou de patients utilisant des dispositifs médicaux. L'OE est principalement utilisé dans l'industrie chimique pour pouvoir créer des dérivés chimiques ou des molécules chimiques ayant comme base l'OE (exemple : le monoéthylèneglycol, les éthanolamines ou encore les éthers de glycol...). Il va être la base de la composition de ces dérivés que l'on va retrouver dans tout type d'industrie : textile, chimique, pétrochimique, pharmaceutique etc. Il a un impact dans quasiment tous les types d'industries connues à ce jour où il est la base des molécules chimiques utilisées. Il est bon de noter que l'OE a été utilisé pour lutter contre la dégradation des cultures céréalières en tant que fongicide mais ce dernier à, de façon plus globale, des propriétés bactéricides, virucides et sporicides (4,5) .

Cette partie va s'intéresser à la découverte des principaux textes réglementaires en liaison directe avec l'OE et son processus d'utilisation. Il sera présenté la molécule en tant qu'entité chimique puis il sera détaillé le processus général de stérilisation par OE ainsi que les paramètres influençant ce process. Pour conclure, il sera abordé dans cette partie les différents moyens à disposition permettant de s'assurer de la stérilisation des DMs avant leurs mise sur le marché et de s'assurer que le traitement à l'OE subi par les DMs n'aura pas d'impact sur le patient.

## B. La réglementation en vigueur

### 1. NF EN ISO 11135 : 2014

L'ISO 11135 :2014, encore appelée « Stérilisation des produits de santé – Oxyde d'éthylène – Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux » (6) est la norme définissant les critères de construction du processus de stérilisation par l'OE ainsi que les prérequis obligatoires pour qualifier et valider les équipements.

Cette norme a été proposée le 15 Septembre 2010 et a été publiée après approbation le 07 Juillet 2014. La Figure 3 montre l'évolution réglementaire ayant menée à la création de cette norme.

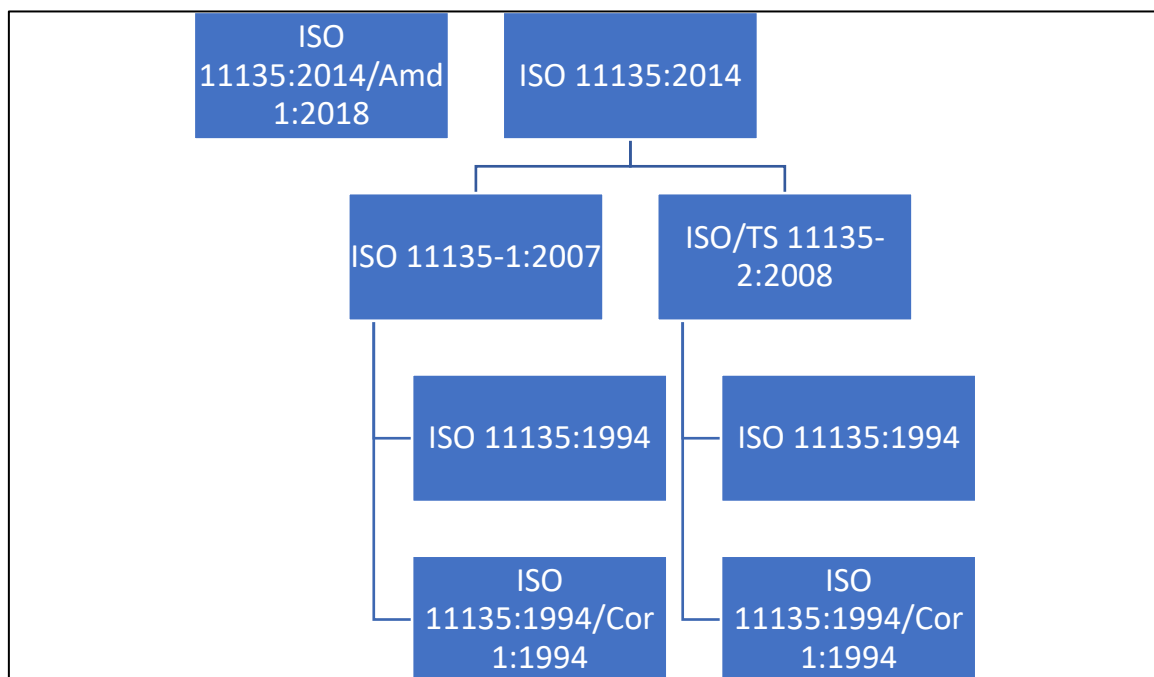


Figure 3 - Rétrospective réglementaire ISO 11135 :2014

L'ISO 11135 :2014 est la référence européenne permettant d'encadrer et définir les paramètres réglementaires que chaque utilisateur devra respecter pour pouvoir revendiquer une certification à l'ISO 11135 :2014. Cette certification permet de garantir aux futurs acheteurs et futurs patients que les produits ont été correctement stérilisés par

l'OE et que le processus de stérilisation est conforme à la réglementation en vigueur. Pour les patients, cette certification est le gage que les produits ne présentent aucun risque lors de leur utilisation, à savoir, un excès d'OE toxique pour la santé ou un produit final non stérile.

L'ISO 11135 :2014 est découpée en 12 points présentant notamment l'agent stérilisant du process, à savoir, l'OE. Elle nous décrit le procédé de stérilisation ainsi que la validation du procédé de stérilisation à l'OE. Il y a également 5 annexes qui vont apporter des éléments supplémentaires concernant le processus de stérilisation par OE (Le Tableau I présente les différentes parties de la norme ainsi que les annexes faisant partie intégrante de celle-ci).

<b>PARTIES DE LA NORME</b>	<b>1</b>	Domaine d'application
	<b>2</b>	Références normatives
	<b>3</b>	Termes et définitions
	<b>4</b>	Systèmes de management de la qualité
	<b>5</b>	Caractérisation de l'agent stérilisant
	<b>6</b>	Caractérisation du procédé et de l'équipement
	<b>7</b>	Définition du produit
	<b>8</b>	Définition du procédé
	<b>9</b>	Validation
	<b>10</b>	Surveillance et contrôle de routine
	<b>11</b>	Libération du produit après stérilisation
	<b>12</b>	Maintien de l'efficacité du procédé
<b>ANNEXES</b>	<b>A</b> (Normative)	Détermination du taux de létalité du procédé de stérilisation – Approche indicateur biologique / charge biologique
	<b>B</b> (Normative)	Détermination conservatrice du taux de létalité du procédé de stérilisation – Approche de surdestruction
	<b>C</b> (Informative)	Capteurs de température, capteurs HR et nombre d'indicateurs biologiques
	<b>D</b> (Informative)	Directives relatives à l'application des exigences normatives
	<b>E</b> (Normative)	Libération d'un seul produit

*Tableau I - Présentation des parties et annexes dans la norme ISO 11135 : 2014*

L'Annexe E de l'ISO 11135 :2014 a été rajoutée en Novembre 2019 par un amendement. Cette annexe doit être appliquée par les industriels étant donné le caractère réglementaire et normatif obligatoire. Cette dernière s'applique à la libération d'un seul produit.

## 2. NF EN ISO 11138-2 : 2017

L'ISO 11138-2 : 2017, encore appelée « Stérilisation des produits de santé – Indicateurs biologiques – Partie 2 : Indicateurs biologiques pour les procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène » (7) est la norme définissant les types d'indicateurs biologiques (IBs) ainsi que la quantité à utiliser lors de la vérification de l'efficacité de la stérilisation à l'OE par les équipements de stérilisation.

La partie 1 de cette norme « ISO 11138-1 : 2017 » n'est pas primordiale ici car elle ne concerne pas le domaine d'étude de ce travail. Elle s'applique aux industriels fabriquant ces indicateurs biologiques ainsi qu'aux porte-germes inoculés et suspensions ayant pour finalité l'utilisation dans les procédés de stérilisation à l'OE.

Cette norme a été approuvée en Mars 2017. La Figure 4 montre l'évolution réglementaire ayant menée à la création de cette norme.

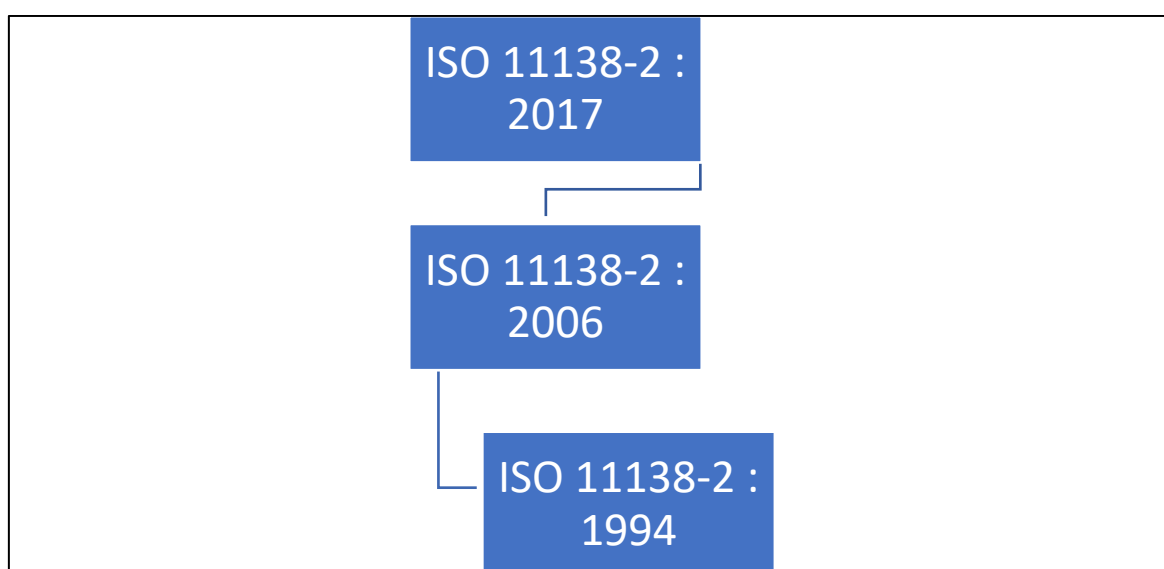


Figure 4 - Rétrospective réglementaire ISO 11138-2 : 2017

Il est retrouvé dans cette norme une description des souches qu'il est possible d'utiliser lors de l'exécution de procédés utilisant la stérilisation à l'OE à basse température (car l'OE s'utilise uniquement à basse température à la vue de ses caractéristiques hautement inflammables et explosives). Toutes les exigences paramétriques permettant de normer les populations microbiennes sont explicitées ainsi que la définition de leurs résistances et les différentes méthodes permettant de déterminer lesdites résistances à l'OE. Cette norme est, certes courte, mais elle est très importante dans le sens où elle définit l'obtention de résultats influençant directement les futurs résultats de qualification et validation des n'importe quel équipement permettant de réaliser de la stérilisation à l'OE.

L'ISO 11138-2 : 2017 est découpée en 9 points avec 2 annexes décrites dans le Tableau II suivant :

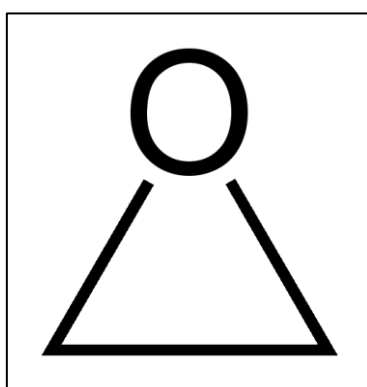
<b>PARTIES DE LA NORME</b>	1	Domaine d'application
	2	Références normatives
	3	Termes et définitions
	4	Exigences générales
	5	Organisme d'essai
	6	Suspension
	7	Porte-germes et emballage primaire
	8	Porte-germes inoculés et indicateurs biologiques
	9	Population et résistance
<b>ANNEXES</b>	<b>A</b> (Normative)	Méthode pour la détermination de la résistance à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène
	<b>B</b> (Informative)	Justification de l'inclusion d'une seconde spécification de valeur de <i>D</i> minimale à la suite du changement de gaz d'essai pour l'évaluation de la résistance, ainsi que de la suppression de l'exigence d'une valeur de <i>D</i> minimale à 30°C

*Tableau II - Présentation des parties et annexes dans la norme ISO 11138-2 : 2017*

## C. L'oxyde d'éthylène

### 1. Présentation chimique/moléculaire/famille

L'oxyde d'éthylène (OE) (Synonymes : 1,2-Epoxyéthane, oxiranne, oxyde de diméthylène) est un gaz de formule brute  $C_2H_4O$ . L'oxyde d'éthylène est présenté dans les diverses bibliographies comme faisant partie de la famille chimique des époxydes. La Figure 5 permet de se représenter la formule semi-développée de l'oxyde d'éthylène.



*Figure 5 - Formule semi-développée de l'oxyde d'éthylène (8)*

L'oxyde d'éthylène est un gaz incolore, très inflammable et il est plus dense que l'air. Une particularité intéressante de ce gaz est qu'il précipite dans l'eau aux alentours de 12°C en formant des hydrates (9). Cette propriété du gaz est utilisée pour récupérer les résidus d'oxyde d'éthylène après son utilisation dans les processus de stérilisation. En faisant passer les résidus dans des bombonnes ou des cuves remplies d'eau, l'oxyde d'éthylène est piégé pour qu'il ne soit pas rejeté dans la nature et pour permettre son traitement à posteriori. Les autres propriétés physicochimiques de l'oxyde d'éthylène sont à retrouver en Annexe 1.

L'OE est un gaz extrêmement instable à l'air libre avec une très grande sensibilité à la lumière et à la chaleur. Cette instabilité va se traduire par un risque incendiaire très fort et donc une capacité à déclencher des explosions. Il existe de nombreux éléments déclencheurs à l'explosivité de l'OE comme les étincelles, les flammes, la chaleur, l'air et d'autres agents chimiques.



## 2. Toxicologie humaine

### a) Classification Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique

La classification Cancérogène – Mutagène - Reprotoxique (ou CMR) est utilisée pour définir la dangerosité des produits chimiques voir même de procédés industriels. Le règlement faisant foi en France pour l'établissement du classement CMR est le règlement (CE) 1272/2008 appelé « Règlement Classification, Labelling, Packaging (CLP) » (10,11). Il est mis à jour très régulièrement pour permettre de garantir le suivi des substances toxiques pour l'homme.

L'oxyde d'éthylène est reconnu par le règlement CLP comme étant un produit potentiellement cancérogène pour l'homme (type C1B) et supposé avoir la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales humaines (type M1B). Le Tableau III ci-après regroupe toutes les définitions des types de CMR.

Classes de danger	Catégories	Définitions des catégories
Cancérogénicité	Catégorie 1A	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré.
	Catégorie 1B	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.
Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
	Catégorie 1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée.
	Catégorie 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	Catégorie 1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
	Catégorie 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Tableau III - Définition des classes de dangers CMR (12)

### b) Classification du Centre International de Recherche sur le Cancer

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (ou CIRC) est une extension de l'Organisation Mondiale de la Santé créé en 1965 (13). L'une de ses missions est de classer

les agents chimiques en fonction de leurs pouvoirs cancérogènes (14). Le Tableau IV suivant montre la classification établie par le CIRC.

Classe d'agents	Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe	Nombre d'agents classés (au 26 Janvier 2018)
Agent cancérogène pour l'homme (groupe 1)	<b>Principe général :</b> Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme. <b>Exception :</b> Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.	120 agents
Agent probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A)	<b>Principe général :</b> Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal. <b>Cas particulier :</b> Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associés à de fortes présomptions pour une cancérogénèse selon un mécanisme identique chez l'homme. <b>Exceptions :</b> - Seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A.	82 agents
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B)	<b>Principe général (2 formes) :</b> Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal. <b>Cas particuliers :</b> - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.	311 agents
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3)	<b>Principe général :</b> Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal <b>Exception :</b> Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associés à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.	499 agents
Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme (groupe 4)	<b>Principe général :</b> Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. <b>Cas particulier :</b> Indications insuffisantes pour l'homme associées à des indications suggérant une absence de cancérogénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.	1 agent (caprolactame)

Tableau IV - Critères de classement du CIRC des agents cancérogènes (14)

En suivant les critères de la classification du CIRC, l'oxyde d'éthylène est reconnu comme étant un agent chimique du Groupe 1. C'est donc un produit chimique cancérogène avéré.

### c) Impact de l'oxyde d'éthylène sur l'homme

Il a été vu précédemment aux points II.C.2.a) et II.C.2.b) que l'oxyde d'éthylène était reconnu comme ayant des impacts cancérogènes, mutagènes et toxiques sur la reproduction humaine. Les points suivants permettent de présenter les pathologies

induites par l'OE ainsi que les moyens à disposition pour se prémunir des effets de ce dernier.

#### (1) Les pathologies induites par l'oxyde d'éthylène

Deux types de symptomatologies vont être liés à une exposition à l'oxyde d'éthylène qui peut être aiguë ou bien chronique (8,15).

Les symptômes d'une exposition aiguë directe à l'oxyde d'éthylène sont des irritations oculaires, cutanées et respiratoires. L'OE a également des effets neurologiques immédiats comme l'apparition de céphalées suivi par un coma dans le cas où l'homme est exposé à de fortes doses. La résultante d'une forte exposition à l'oxyde d'éthylène sans protection est la mort.

Dans le cas d'une exposition chronique à faible dose d'oxyde d'éthylène, ce sont principalement des pathologies cancéreuses qui vont apparaître. L'OE étant un agent alkylant très réactif, il va agir sur l'ADN humain en induisant des lésions génotoxiques mais il va également avoir des propriétés cancérogènes comme par exemple des cancers hématologiques (leucémie lymphocytaire, lymphomes non hodgkiniens).

Il est à noter que par sa toxicité sur la reproduction, les femmes enceintes exposées à l'oxyde d'éthylène sont sujettes à de fausses couches ou des anomalies de grossesse, à savoir, allongement de la grossesse et plus fréquemment accouchements prématurés.

#### (2) Les moyens de protections

Le premier moyen de protection pour éviter l'exposition directe à l'OE est le masque. Le masque utilisé et recommandé pour une exposition à l'OE est le masque à gaz complet avec des cartouches filtrantes type AX<sup>1</sup>, un exemple est retrouvé en Annexe 2 et Annexe 3.

---

<sup>1</sup> Codification selon la norme EN 14387:2004+A1:2008 spécifique aux appareils de protection respiratoire et aux filtres anti-gaz et combinés.

La codification AX indique une protection contre les gaz et les vapeurs des produits organiques avec un point de fusion  $<65^{\circ}\text{C}$  (le point de fusion de l'OE étant  $10,6^{\circ}\text{C}$ , ce type de masque est celui qui convient).

Pour éviter les irritations cutanées, il est conseillé de porter des vêtements de protection ainsi que des gants.

Les locaux accueillant des procédés de stérilisation ou de stockage d'OE doivent respecter certaines mesures comme la ventilation des locaux afin d'assurer un assainissement de l'environnement.

La signalétique est un élément obligatoire pour indiquer au personnel que de l'OE est utilisé dans la pièce. Il faut donc respecter des consignes de protection individuelle ainsi qu'être au fait de certaines caractéristiques de l'OE (composé inflammable et explosif). C'est un composé toxique donc toute personne étant amenée ou non à côtoyer l'OE doit être au courant des propriétés du gaz ainsi que les risques liés à ce dernier. L'Annexe 4 est à consulter pour voir la signalétique des propriétés de l'OE (8) (15).

### 3. Impact écologique et environnemental

L'OE étant un agent chimique avec des effets néfastes notoires sur la santé humaine, il est bon de se demander s'il a un impact environnemental. Dans un premier temps nous verrons l'impact écologique de l'oxyde d'éthylène puis les produits de dégradation de l'oxyde d'éthylène.

Les 3 principaux environnements qui peuvent être impactés par l'oxyde d'éthylène sont l'air, l'eau et le sol. Un état des lieux s'avère nécessaire pour ces trois milieux afin de mieux se représenter son impact.

Dans l'air, l'OE a une  $\frac{1}{2}$  vie de 210 jours environ. Sa phototransformation dans l'air (DT50 air) est de 54,2 jours (15). C'est-à-dire que ce dernier est très peu dégradé dans l'air. Dans les espaces confinés, il sera donc extrêmement dangereux. Dans l'environnement extérieur, il se dispersera dans l'air en ayant un impact très limité.

Au niveau de son impact sur la planète, l'OE n'est pas classé en tant qu'appauvrisseur de la couche d'ozone<sup>2</sup> ni en tant que gaz à effet de serre fluoré<sup>3</sup>. Il est donc possible de conclure sur le fait que l'OE est un gaz dangereux dans les espaces confinés mais qu'une fois dans l'air, il n'a pas d'impact écologique ou secondaire sur l'Homme.

Dans l'eau, l'OE a une  $\frac{1}{2}$  vie de 3 à 6h. L'essai « Ministry of International Trade and Industry » modifié d'ITI modifié (16) montre que l'OE est facilement dégradable dans l'eau (15). De plus, l'OE a montré qu'il n'était pas classé comme agent toxique pour les espèces de la faune et de la flore aquatique<sup>4</sup> (15). Cette caractéristique de l'OE s'explique par le fait qu'il est miscible dans l'eau et qu'il ne va pas être présent comme une entité à part entière dans le milieu aquatique.

Il n'y a pas de bibliographie disponible sur la  $\frac{1}{2}$  vie de l'OE dans le sol. La caractéristique qui nous est donnée pour l'OE concernant sa mobilité dans le sol est le coefficient de partage carbone organique/eau (qui va nous permettre de savoir si l'OE a une forte tendance à se fixer au sol ou non). La conclusion qu'il est possible de tirer sur la mobilité de l'OE au sol est que ce dernier est très faiblement adsorbé par le sol et va donc avoir tendance à se retrouver dans l'air. (15)

Pour terminer sur l'impact écologique de l'OE, il est intéressant de regarder le potentiel de bioaccumulation de l'OE. La bioaccumulation « désigne la somme des absorptions d'un polluant par voie directe et alimentaire par les espèces animales aquatiques ou terrestres » (17). La bioaccumulation se calcule avec le log  $K_{ow}$  (Coefficient de répartition de la substance entre octanol/eau). Plus il est élevé, plus la substance peut s'accumuler dans les membranes des organismes vivants. Le log  $K_{ow}$  de l'OE est égal à -0,3 à 25°C ; cela indique qu'il n'est pas bioaccumulable est qu'il ne sera pas retrouvé dans les espèces ayant été en contact avec de l'OE susceptibles d'être consommées par l'homme.

---

<sup>2</sup> Selon Règlement (CE) n° 1005/2009 du Parlement européen et du Conseil du 16 septembre 2009 relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone a été publié au journal Officiel le 31/10/2009.

<sup>3</sup> Selon Règlement (UE) n° 517/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux gaz à effet de serre fluorés et abrogeant le règlement (CE) n° 842/2006.

<sup>4</sup> Selon Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

## D. Principe de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Dans cette partie, il va être décrit comment il est possible d'obtenir la stérilité de DMs via le processus de stérilisation par OE. Il s'ensuivra une description de son action sur la charge microbienne à stériliser et de la modélisation de l'obtention de la stérilité. Il sera vu en détails les étapes du processus permettant d'obtenir la stérilisation. Pour finir, les paramètres permettant de vérifier la stérilité des produits et permettant de dire qu'il y a bien eu stérilisation par l'OE seront décrits.

### 1. Extermination de la charge microbienne

L'extermination de la charge microbienne est le principe qui doit être respecté pour obtenir la stérilité des produits. C'est-à-dire que pour un temps donné, une quantité suffisante de microbes doit être exterminé pour pouvoir obtenir la stérilité des DMs. Le graphique ci-après (Figure 6) montre la courbe de décroissance de la population microbienne qui doit être éliminée pour un temps donné.

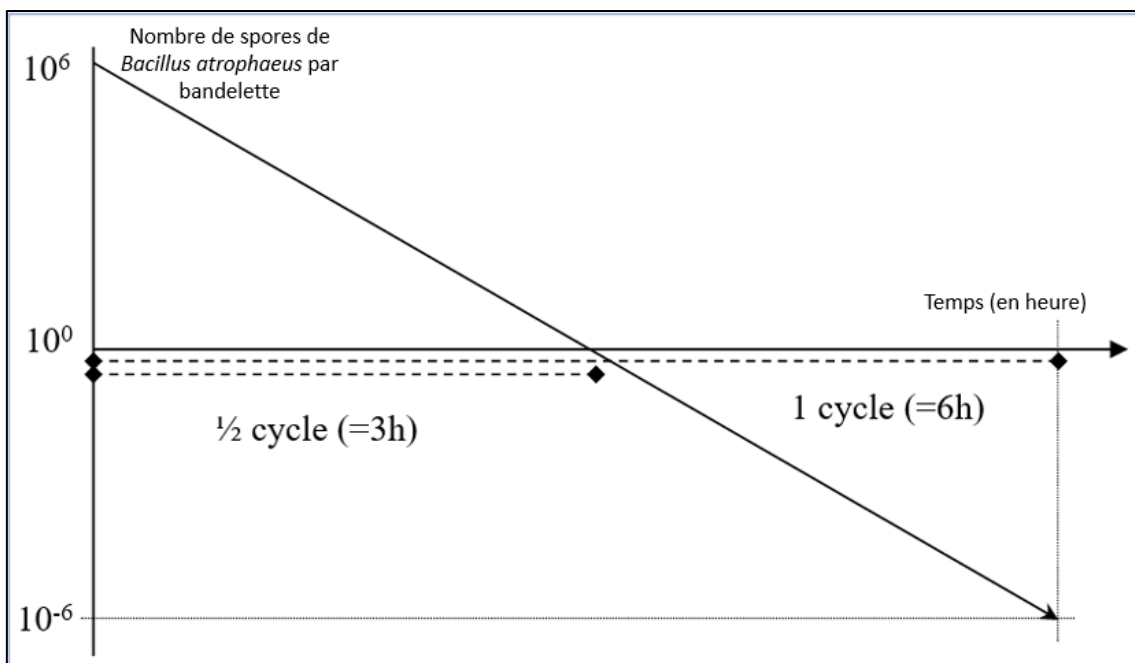


Figure 6 - Courbe de décroissance de la population microbienne

Les bandelettes de spores sont commercialisées avec au minimum  $10^6$  spores par unité. Ce nombre indique que 1 million d'unités contaminées sont présentes. Au bout de 3h de cycle de stérilisation, il est possible de détruire l'ensemble des unités contaminées. La courbe se trouve donc à 0 et tous les spores sont détruits.

Techniquement, un cycle de 3h est suffisant pour détruire 1 million d'unités. Mais, le principe du niveau d'assurance de la stérilité doit être respecté. C'est-à-dire que le cycle de stérilisation doit être au moins assez efficace pour assurer la destruction de la population microbienne jusqu'à obtenir  $10^{-6}$  spores. Cette valeur de  $10^{-6}$  correspond à une probabilité de 1 sur 1 million de trouver 1 unité de DM non stérile à la fin du cycle de stérilisation.

Ainsi donc, il a été défini en interne de l'entreprise de réaliser des cycles de 6 heures en routine. Cette «sur»-diminution (équivalente à un log de 12 en routine) permet de garantir qu'aucun micro-organisme n'est présent dans ou sur le DM à la fin d'un cycle de stérilisation à l'OE.

## 2. Les étapes de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Les étapes de la stérilisation à l'OE sont au nombre de trois : le préconditionnement, la stérilisation et la désorption (= aération). Ces trois principes seront décrits ci-après et leurs rôles dans la stérilisation à l'OE ainsi que les paramètres influençant le procédé seront décryptés.

### a) *Le préconditionnement*

Le préconditionnement est la première étape du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Elle peut s'effectuer soit dans une chambre de préconditionnement dédiée soit dans une chambre commune à celle de la stérilisation. Le préconditionnement ne doit pas se traduire de façon stricto sensu. Il n'est pas « préconditionné » de la matière première (DM ou autres) au sens « emballage ». Il est « préconditionné » au sens « environnement » du terme. C'est-à-dire que c'est la matière première à stériliser qui va être conditionner

(=préparer). Avec cette étape, il est recherché à « atteindre des conditions spécifiées de température et d'humidité relative » (6).

Le but est de maintenir pendant une durée définie (entre 4 et 10h en général) un plateau de température et d'humidité dans la cellule afin de réactiver ou activer la population microbienne présente sur les DMs. Le maintien de ses 2 facteurs va faciliter le travail de la stérilisation en activant les microorganismes présents dans la matière première (il est entendu par microorganismes les virus, bactéries et levures). En effet l'OE, est plus efficace sur des microorganismes actifs.

#### *b) La stérilisation*

La stérilisation est la seconde étape du procédé de stérilisation à l'OE. Elle peut être réalisée dans une chambre commune avec le pré-conditionnement ou bien dans une chambre séparée. Elle va permettre d'obtenir l'état stérile des produits présents dans la chambre de stérilisation. La stérilité, c'est l'obtention de l'absence de micro-organismes viables sur et dans les produits présents dans la chambre. Le procédé de stérilisation par le gaz OE est un procédé de stérilisation par alkylation. Cette étape de stérilisation sera dépendante de la contamination initiale (CI) du dispositif (cf. *III.D.4.c) La contamination initiale*).

L'obtention de la stérilité par injection de gaz OE se fait en respectant plusieurs critères sur une durée définie (entre 4h et 10h en général). Les paramètres qui vont conditionner cette étape sont les suivants :

- Vide dans la chambre de stérilisation avec suivi de la variation de pression tout au long du cycle
- Température (50 à 60°C)
- Humidité relative (30 à 60% humidité relative)
- Masse d'OE injectée et donc sa concentration dans la chambre (400 à 1000 mg/L)
- Temps de contact de l'OE avec les produits (en moyenne 3 à 6h)

L'ensemble des critères énoncés ci-avant sont définis lors de la qualification et de la validation de l'équipement de stérilisation et du procédé de stérilisation. Pour travailler en routine avec un procédé validé, les critères choisis doivent être justifiés, en corrélation avec



les normes réglementaires en vigueur et ne doivent pas avoir un impact sur la qualité et l'efficacité des produits stérilisés ainsi qu'un impact lié à la sécurité des patients.

L'étape de stérilisation est donc l'étape cruciale du procédé de stérilisation à l'OE. Plusieurs paramètres seront donc à vérifier après la réalisation des 3 étapes du procédé pour pouvoir justifier que la stérilisation a bien eu lieu et qu'il n'y aura pas de risques infectieux pour le patient avec un DM mal stérilisé.

### *c) La désorption*

La désorption ou aération est la troisième et dernière étape du procédé de stérilisation à l'OE. Elle peut être réalisée directement après la stérilisation dans la chambre de stérilisation, le procédé de désorption dynamique devra donc être utilisé. Ou alors, la désorption est réalisée dans une chambre séparée de façon passive. La désorption dynamique est un moyen d'aération où l'évacuation de l'OE est forcée par plusieurs cycles de rinçage successifs (un cycle de rinçage se décompose de la façon suivante : augmentation de la pression dans la chambre puis diminution de la pression dans la chambre pour faire un effet de vide, puis ré augmentation de la pression pour chasser l'OE). Dans la désorption passive, les produits sont laissés dans une chambre où la température est constante, le temps est monitoré et un système de ventilation pour brasser l'air fonctionne constamment.

En fonction de la validation effectuée pour déterminer la désorption optimale, il est possible par exemple de devoir réaliser 8 rinçages en désorption dynamique ou bien de laisser les produits entre 1 à 5 jours voire plus en fonction de la complexité du produit.

Le but de la désorption est donc d'évacuer l'OE résiduel encore présent après la stérilisation ainsi que ses produits de dégradation comme le chlorhydrate d'éthylène afin d'obtenir des taux inférieurs à ceux demandés par les normes européennes pour garantir une sécurité optimale des opérateurs ou patients en conservant une concentration en OE bien inférieure à sa concentration causant des effets délétères chez l'Homme.

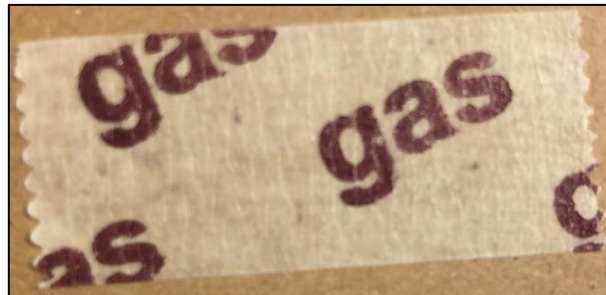
### 3. La vérification de la stérilisation

La vérification de la stérilisation passe par plusieurs étapes qui vont permettre à la personne responsable de la libération finale du produit de statuer sur l'efficacité de la stérilisation ainsi que sur la stérilité du produit.

C'est l'ensemble des paramètres présentés ci-après qui vont permettre de justifier la stérilité ou non des produits.

#### *a) Indicateur visuel*

L'indicateur visuel utilisé dans l'industrie des DMs se présente sous la forme d'un scotch réactif à l'OE qui est apposé sur les cartons de produits à stériliser (Figure 7). Quand ce ruban adhésif couplé d'un indicateur chimique de passage a été en présence d'oxyde d'éthylène, il vire de couleur pour indiquer qu'il y a eu de l'OE dans la chambre de stérilisation (Figure 8).



*Figure 7 - Indicateur visuel avant contact avec l'OE*



*Figure 8 - Indicateur visuel après contact avec l'OE*

Cet adhésif n'est pas suffisant pour indiquer la stérilité des produits dans la chambre. Effectivement, il permet seulement d'indiquer la présence d'OE et en aucun cas de prouver que les dispositifs présents dans les cartons sont stériles. C'est un premier indicateur visuel à la disposition des industriels dans le processus de vérification de stérilisation par OE.

*b) Paramètres de stérilisation*

Les paramètres de stérilisation sont à vérifier et à comparer aux paramètres établis lors de la qualification et la validation de l'installation. La qualification et la validation permettent de déterminer et prouver que pour les valeurs de paramètres utilisés pendant ces deux étapes, on obtient l'état stérile des produits. Ainsi les opérateurs s'assurent pendant le processus de stérilisation que l'ensemble des paramètres ci-après sont conformes à ce qui a été validé :

- Température
- Pression (valeur des vides effectués en chambre etc.)
- Humidité Relative
- Temps (Durée des étapes)
- Injection de l'OE (Durée injection, moment de l'injection, masse injectée)

Ces paramètres sont vérifiés pour les étapes de préconditionnement, stérilisation et désorption. Lorsque l'ensemble de ces paramètres sont conformes à chaque étape, cela permet à l'industriel de se dire que le process de stérilisation a été conforme à chacune des étapes citées précédemment.

Comme pour l'indicateur visuel, il n'est pas possible d'être sûr que la stérilité des produits a bien été obtenue pour chacun d'entre eux. D'autres éléments de vérification sont à la disposition des industriels pour s'assurer que les dispositifs sont bien stérilisés.

#### c) *La contamination initiale*

La contamination initiale (CI) d'un dispositif/produit est testée avant stérilisation. Il faut s'assurer microbiologiquement parlant que le produit n'est pas surcontaminé avant stérilisation. Il est entendu par surcontamination, un nombre trop important de microbes qui pourraient ne pas être détruits lors du processus. Les produits n'étant pas stérilisés à nu mais dans un emballage type blister rigide, ils subissent donc une étape de conditionnement pouvant amener des microbes en plus de ceux présents sur le produit/dispositif.

La CI permet donc de s'assurer que l'ensemble du produit n'est pas surcontaminé pour garantir que le processus de stérilisation sera bien capable d'obtenir la stérilité de tous les produits finalement.

#### d) *Les indicateurs biologiques*

Les indicateurs biologiques (IB) sont des bandelettes composées d'un nombre connu d'une souche bactérienne. Dans le cas de la stérilisation par OE, les IB contiennent des souches bactériennes connues pour être résistantes à l'OE. On retrouve les souches suivantes :

- *Bacillus atropheus*
- *Bacillus subtilis*
- Autres micro-organismes équivalents

Le principe est de répartir un nombre connu d'IB sur la charge de produits à stériliser pour s'assurer qu'à chacun de ces endroits les bandelettes ont été stérilisées. Une fois que la charge a subi le cycle de stérilisation, ces bandelettes sont récupérées pour les mettre en culture dans des bouillons nutritifs. Il est par exemple possible d'utiliser un bouillon TSB

encore appelé « Trypto Caséine Soja Bouillon » qui va permettre de révéler si la population microbienne a été détruite. Si les bouillons se troublent durant les 7 jours d'incubation, cela signifie une pousse bactérienne et donc peut-être une stérilisation insuffisante. Il faut donc ensuite différencier les pousses de bouillons dues à une contamination lors de la mise en culture ou à contrario d'une non-efficacité de la stérilisation à l'OE.

*e) L'essai de stérilité*

L'essai de stérilité est un test effectué après stérilisation pour vérifier le nombre d'Unité Formant Colonie/dispositif (UFC/dispositif) présent après stérilisation. Ce test s'applique à toute substance, préparation ou article devant être stériles. Ce test permet de démontrer la présence ou non de microorganisme dans un produit fini. L'essai de stérilité est considéré comme conforme si pendant 14 jours d'incubation consécutifs aucune pousse microbiologique n'est observée.

Pour réaliser l'essai de stérilité, il faut un certain nombre de DMs. Il sera procédé à un échantillonnage dans la charge de DMs stérilisée en fonction du type de DM et du nombre totale d'unité dans la charge. Par exemple, pour 100 000 unités stérilisées, il faudra réaliser l'essai de stérilité sur 15 unités. Il devra être conforme pour chaque DM testé pour pouvoir conclure sur la stérilité de la charge entière.

Le test consiste, selon le protocole prédéfini, à choisir un composant d'un kit de DMs ou une partie d'un DM (ex : morceaux de champ de soin) et de le plonger dans une solution (eau de laboratoire spécifique dédiée aux analyses) pendant un temps donné afin de transférer les microorganismes du DM vers la solution. Les deux techniques proposées par la Pharmacopée Européenne pour révéler la présence de microorganismes sont la filtration sur membrane ou l'inoculation directe. Pour ces 2 méthodes, soit on vient appliquer le filtre sur une gélose permettant la pousse bactérienne, soit on vient appliquer la solution directement sur une gélose dans le même but que précédemment. Après application de ces méthodes, il sera possible de dire si le kit stérilisé est bien stérile.

Il est donc important dans l'industrie des DMs et des produits aseptiques de réaliser ce test de façon définie et régulière afin de tester la stérilité des produits afin de s'assurer que le ou les process d'aseptisation sont toujours opérationnels sur le produit.

*f) Présence d'oxyde d'éthylène par CPG*

La détection d'OE par chromatographie en phase gazeuse (CPG) permet de quantifier la présence d'OE dans les dispositifs/produits. Via une méthode d'extraction définie et validée en interne par les industriels, il faut s'assurer que s'il y a détection d'OE, le taux détecté sera en dessous des limites acceptables pour la sécurité des patients. La valeur limite d'exposition à l'OE par personne est de 4mg/24h.

La méthode de vérification de la présence et quantification d'OE par CPG ne permet pas de vérifier la stérilité du produit mais de s'assurer que le traitement à l'OE ne sera pas délétère pour les patients qui utiliseront les produit/dispositif. Il est effectué dans cette situation une vérification sécuritaire pour les patients.

**E. Conclusion sur le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène**

L'OE est un agent chimique utilisé pour la stérilisation dans le domaine médical et dans l'industrie pharmaceutique (et des DMs) depuis de nombreuses années. C'est un processus qui est connu et qui est maîtrisé. La méthode de stérilisation par l'OE est relativement peu coûteuse par rapport à une méthode utilisant des radiations ionisantes. Elle est également plus simple à mettre en place et à gérer au quotidien dans la manutention et l'entretien des équipements. Elle présente par rapport à la stérilisation par radiations ou par chaleur humide le meilleur rapport coût/efficacité/quantité.

Que ce soit l'OE en lui-même ou la maîtrise du processus de stérilisation via la qualification des équipements et leurs validations, il est aujourd'hui possible d'utiliser l'OE pour la stérilisation via tout type d'équipement (chambre de stérilisation de plusieurs dizaines de m<sup>3</sup> ou de plus petits modèles de stérilisateur de plusieurs dizaines de cm<sup>3</sup>).

## IV. L'Analyse de risques

L'analyse de risques (ADR) est un outil à part entière du système de management de la qualité. Il s'applique à tous les domaines, industrie pharmaceutique, automobile, aéronautique, finance etc. L'analyse de risques permet de mettre en évidence tous les risques possibles liés à un processus de fabrication ou conditionnement industriel, au développement d'une méthode d'analyse de contrôle qualité ou bien même à l'intégration d'un nouveau produit au sein d'une entreprise.

Pour réaliser une analyse de risques, dans un premier temps, il faut créer un groupe d'experts regroupant plusieurs corps de métiers afin d'englober au mieux le sujet qui est à traiter (ex : maintenance, contrôle qualité, réglementaire, assurance qualité, opérateurs production, technicien de laboratoire...). Ce groupe va ensuite lister tous les risques qui pourraient potentiellement se révéler lors de la mise en place ou de l'utilisation du projet (à savoir utilisation d'une ligne de conditionnement ou d'un détergent par exemple). Une fois les risques identifiés, leurs degrés de gravité devra être évalué via des grilles de cotation permettant de déterminer la gravité de ces risques. Ensuite une ou plusieurs actions d'atténuation du risque devront être mise en application afin de les contrôler et montrer qu'ils ont été maîtrisés et réduits.

Dans cette section, il va être abordé ce qu'est un risque, ce que sont les objectifs de l'analyse de risques et également comment une analyse de risques est construite. En parallèle, il sera défini les éléments qui la compose afin de se représenter son utilité et son fonctionnement.

### A. Qu'est-ce qu'un risque ?

Un risque est « un danger éventuel plus ou moins prévisible » (18). Prenons comme situation un enfant qui essaierait de récupérer son frisbee dans une mare à crocodiles. Le danger est la présence des crocodiles susceptibles de blesser l'enfant. Le degré de gravité est l'importance de la blessure (dommage corporelle subit) avec l'ultime stade, la mort de l'enfant. Le dernier facteur à ajouter à cette situation est la probabilité que l'enfant soit

mordu. Dans cette situation, le risque est directement lié à la probabilité de la présence simultanée de l'enfant et des crocodiles dans la mare.

Ainsi, le but de l'analyse de risques est de lister tous les dangers existants afin de mettre en face des mesures de suppression du danger ou d'atténuation afin de prévenir le risque. Un exemple de mesure par rapport à la scène prise en exemple précédemment serait de diminuer la probabilité de rencontre entre l'enfant et le crocodile en érigeant une barrière. Dans cette situation, le crocodile représenterait toujours un danger pour l'enfant mais ce dernier ne pourrait pas s'approcher du crocodile grâce aux barrières et ne pourrait donc plus se faire mordre.

Un risque est donc le produit de 3 éléments que sont :

- Le danger
- La gravité
- La probabilité ou la fréquence de survenue

Ainsi, il va être possible de jouer sur différents leviers pour réduire un risque. La première façon de le contourner serait en supprimant la cause de ce dernier, il serait également possible de diminuer la probabilité d'apparition des dangers. Ensuite, il serait possible d'agir en diminuant la sévérité de l'effet provoqué par ce danger et enfin augmenter les moyens de détection du risque.

## B. Objectifs de l'analyse de risque

Le principe de l'analyse de risques est de définir et révéler les risques induits par un processus de fabrication, une méthode analytique, un changement dans les matières premières d'un médicament ou d'un DM. Une fois les risques mis en exergue, le but est de les noter afin de leur attribuer une valeur pour pouvoir estimer leur niveau d'acceptabilité. L'étape suivante est de mettre en place des actions permettant de limiter ces risques et de les maîtriser.



Les objectifs d'une ADR vont être les suivants :

- Définir le process à analyser
- Analyser les risques
- Evaluer les risques
- Maîtriser les risques
- Evaluer les risques après maîtrise
- Définir le rapport bénéfice-risque des risques résiduels

Pour pouvoir réaliser à bien ces objectifs, l'ADR du DM se déroule en 12 étapes structurées (Figure 10) que chaque industriel devrait respecter afin de mener à bien l'ADR. Mais si une autre méthode est développée par un industriel et si son efficacité est démontrée, elle sera également valide auprès des autorités.

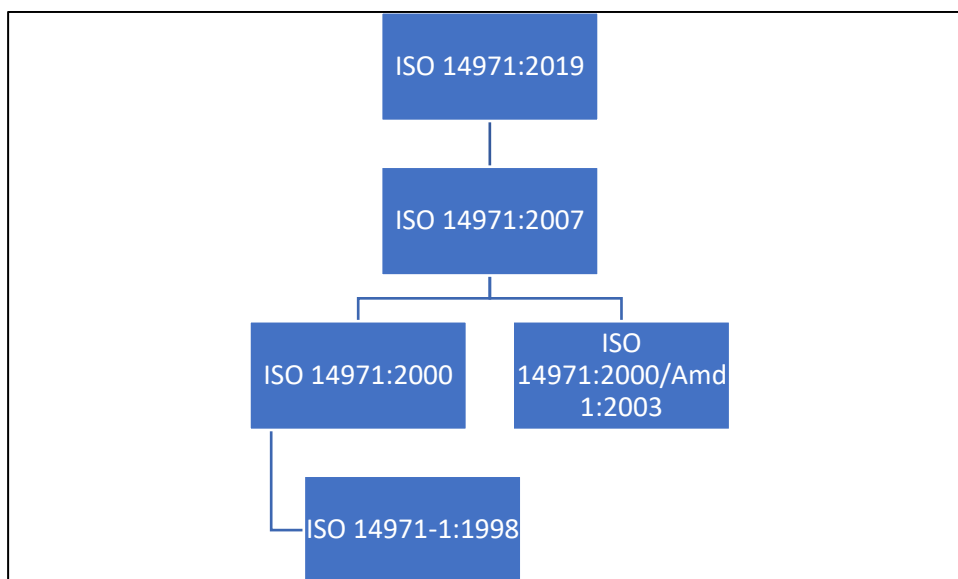
Généralement, dans les industries de santé, c'est le service qualité qui va définir la méthodologie de l'ADR, les process à cibler en priorité et, en fonction des résultats des ADRs, de la fréquence où elles seront réalisées. Le service qualité est le garant et le responsable des ADRs.

La puissance de l'ADR réside dans le fait qu'elle ne se limite pas à l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique et des DMs. Elle peut se décliner dans toutes les industries où les corps de métiers (plomberie, aéronautique, automobile, Recherche & Développement, etc.). L'utilisation de l'ADR est en train de se généraliser dans le domaine de la santé afin de prévoir le plus tôt possible les phénomènes dangereux qui pourraient être évités dès le développement du médicament ou du DM.

### C. La réglementation en vigueur

La référence en terme de réglementation pour la gestion des risques liés aux dispositifs médicaux est la norme NF EN ISO 14971 :2019 récemment publiée en Décembre 2019 (19).

Comme décrit par la Figure 9 suivante, la gestion des risques pour les DMs existent depuis 1998. Elle a fait l'objet de plusieurs évolutions afin d'arriver aujourd'hui à la version utilisée pour réaliser l'ADR faisant l'objet de ce travail.



*Figure 9 - Rétrospective réglementaire ISO 14971 : 2019*

La gestion des risques des dispositifs médicaux est donc une méthode assez récente n'existant que depuis 21 ans. Cette méthode se systématise dans le système de management de la qualité des industries (de santé notamment) afin de prévenir un maximum de risques et surtout d'anticiper des risques liés à des problèmes de fabrication ou d'analyse par exemple.

L'ISO 14971 : 2019 est découpée en 10 points présentant le processus de gestion des risques du dispositif médical. Il y a également 3 annexes qui vont apporter des éléments supplémentaires concernant la gestion des risques. Dans le Tableau V figure les noms des différentes parties de la norme ainsi que les annexes faisant partie intégrante de celle-ci.

<b>PARTIES DE LA NORME</b>	1	Domaine d'application
	2	Références normatives
	3	Termes et définitions
	4	Exigences générales relatives au système de gestion des risques
	5	Analyse des risques
	6	Evaluation du risque
	7	Maîtrise des risques
	8	Evaluation du risque résiduel global
	9	Examen de la gestion des risques
	10	Activités de production et postproduction
<b>ANNEXES</b>	<b>A</b>	Justification des exigences
	<b>B</b>	Processus de gestion des risques des dispositifs médicaux
	<b>C</b>	Concepts fondamentaux du risques

*Tableau V - Présentation des parties et annexes présentes dans la norme ISO 14971 : 2019*

Cette dernière version de la norme NF EN ISO 14971 : 2019 apporte 5 nouveaux points réglementaires qui vont permettre aux industriels d'identifier les potentiels dangers associés au DM, d'estimer et d'évaluer les risques qui leurs sont liés. De plus, elle permettra d'aider à maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité des moyens de maîtrises en place ou à mettre en place.

#### D. Composition d'une analyse de risques pour les dispositifs médicaux

L'analyse de risques pour les dispositifs médicaux se décompose en plusieurs étapes (Figure 10) et une description de ces dernières sera faite ci-après. Dans un premier temps, ce sera l'analyse du risque puis son évaluation puis sa maîtrise et enfin l'analyse des risques résiduels. Pour finir, si besoin est, l'analyse du rapport bénéfice-risque des risques résiduels importants sera faite.

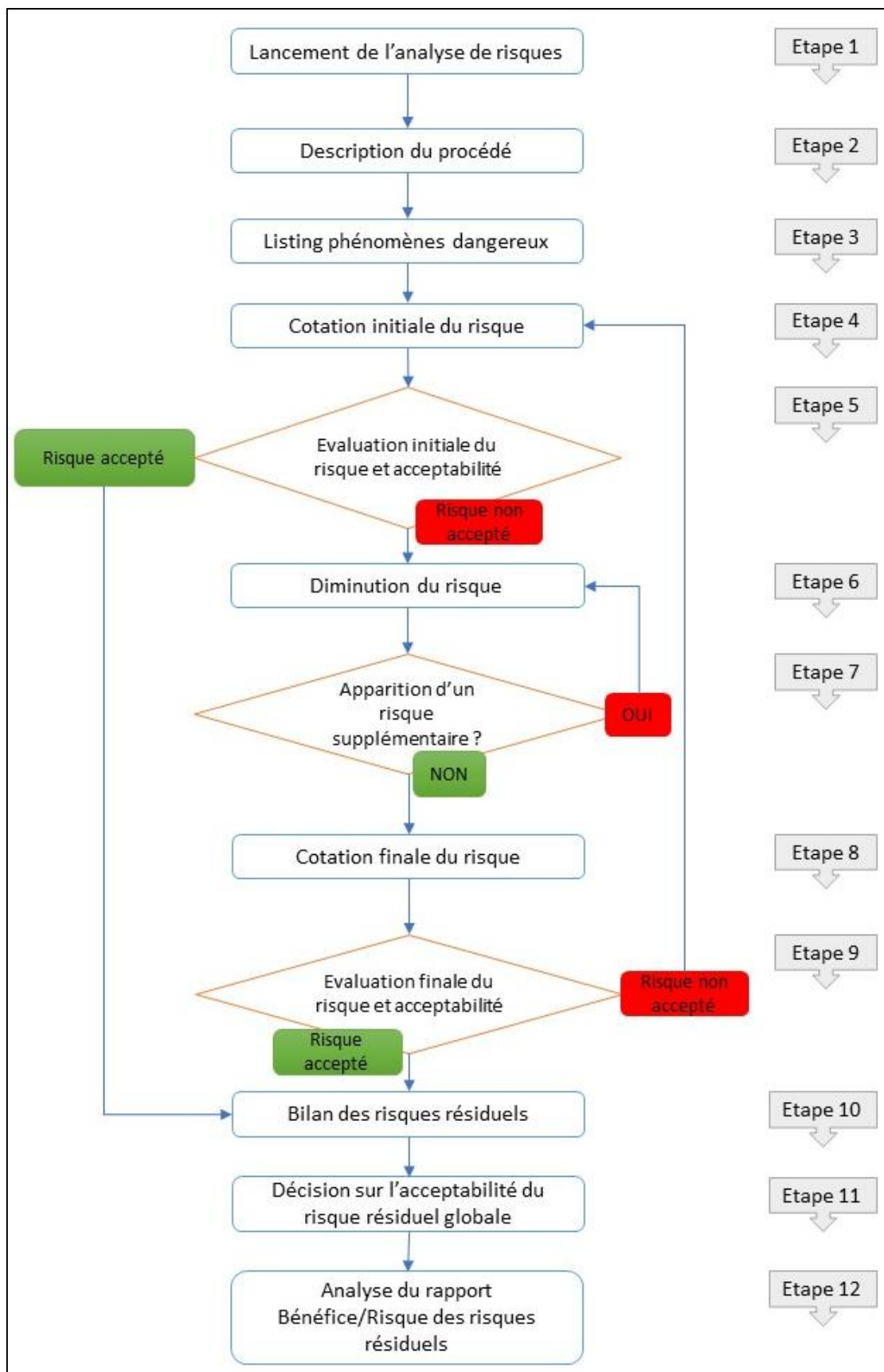


Figure 10 - Les 12 étapes de l'analyse de risques du DM

## 1. Identification du risque

La première étape à réaliser est l'identification du risque en fonction d'un process analytique, de production, de management. Les risques, liés à une étape de ce process ou la façon dont l'étape doit être réalisée ou comment un équipement est utilisé, sont répertoriés. Cela permet d'établir une liste de risques potentiels ou avérés qui auront été décelés grâce à un groupe de réflexion multidisciplinaire afin de balayer tout le champ des possibles et d'être le plus fidèle à ce qui se passe en réalité.

L'identification du risque se décompose en 3 parties :

- Phénomène dangereux : C'est une source potentielle de dommage (équipement, méthode, produit, environnement...).
- Cause : C'est la (ou les) source(s) causant le phénomène dangereux.
- Conséquence : C'est ce qui est engendré si le phénomène dangereux se produit.

## 2. Evaluation du risque

L'évaluation du risque est le processus de comparaison des risques estimés avec les critères de risques donnés afin de déterminer l'acceptabilité du risque. Il sera vu comment un risque est noté grâce à la détermination d'une grille de cotation préalable.

### *a) Grille de cotation*

Afin d'être en mesure d'évaluer un risque, il faut réaliser une première cotation du risque sans les mesures d'atténuation en place afin de savoir si le risque est important (hiérarchisation des risques afin de connaître l'urgence de la mise en place du traitement du risque).

Pour se faire, une échelle de points doit être déterminée pour permettre l'attribution d'une cotation numérique à chaque point de notre échelle (une échelle allant de 1 à 5 par exemple).

Lors de cette première étape, la fréquence est évaluée (probabilité de survenue du phénomène dangereux) ainsi que la gravité (estimation de l'effet potentiel du phénomène dangereux) du risque. L'échelle sera faite de sorte que pour une gravité négligeable, 1 point soit attribué au risque, et pour une gravité critique 5 points soient attribués. Les grilles de cotations seront décrites dans la partie IV. de cette thèse lors de la mise en application réelle.

Chaque point de l'échelle est défini afin que les utilisateurs des grilles de cotations puissent se référer à une définition de la gravité ou de la fréquence et puissent définir le risque le plus précisément possible.

#### *b) Notation du risque*

La notation des risques va permettre d'établir une hiérarchisation entre ces derniers afin d'être capable de visualiser l'importance des risques trouvés. Pour se faire, il faudra utiliser la cotation de la fréquence et de la gravité préalablement définie.

La notation s'obtient donc en multipliant le score de la fréquence et de la gravité.

La formule est donc la suivante :

$$\text{Notation du risque} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité} = F \times G$$

Il n'y a pas d'unité pour les résultats de cette formule.

Un classement des risques en fonction du score obtenu peut être établi et un degré d'importance peut être défini comme ci-après :

- Risque acceptable : Un risque calculé comme acceptable peut être réduit encore plus de façon à être maîtrisé. Mais comme ils ont été définis comme acceptables, ils doivent être considérés comme acceptables sans mettre de mesures en place.
- Risque intermédiaire : Un risque calculé comme intermédiaire se situe dans une zone tampon d'acceptabilité. Soit il est accepté en l'état en justifiant l'absence d'action, soit il faudra mettre en place des actions pour limiter le risque.
- Risque inacceptable : Un risque calculé comme inacceptable doit être pris en compte et le risque doit être maîtrisé.

Une fois ce premier classement fait, il faut maintenant mettre en œuvre des moyens de maîtrise de ses risques afin qu'ils n'aient pas d'impacts sur les utilisateurs, les patients ou les produits. Des exemples de cotation des risques sont à retrouver au point *V.B.1.Cotation du risque*.

### 3. Maîtrise du risque

La maîtrise du risque est le processus au cours duquel les décisions sont prises ainsi que les mesures visant à réduire les risques ou à les maintenir dans les limites spécifiées.

#### *a) Mesure d'atténuation du risque*

Afin de limiter un risque, il existe 2 leviers possible pour agir dessus. Il faut soit diminuer la fréquence d'apparition du risque soit diminuer la gravité du risque. En arrivant à jouer sur ces deux paramètres en même temps, cela devient plus intéressant dans la gestion de la maîtrise du risque.

Des actions spécifiques doivent donc être définies et mises en place par le groupe de réflexion pluridisciplinaire afin de limiter les risques et réaliser l'analyse de risque dans son intégralité

Après mise en place des actions, il faut réévaluer les risques en intégrant un nouveau paramètre en plus de la fréquence et la gravité : la détectabilité (c'est le niveau de contrôle du risque mise en place à la suite d'une action corrective, permettant de le détecter).

Le risque est donc finalement évalué en fonction de sa gravité, sa fréquence et de sa détectabilité à la suite de la mise en place de mesures correctives du risque. Le risque se formule mathématiquement par la formule suivante :

$$\text{Risque (R)} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité} \times \text{Détectabilité} = F \times G \times D$$

Ce troisième paramètre devient un élément de l'équation sur lequel on peut intervenir afin de diminuer le risque en augmentant la détectabilité de ce dernier.

*b) Nouveau risque associé*

Le principe de nouveau risque associé est à prendre en compte dans cette section de l'ADR. Lors de la mise en place d'action pour limiter le risque, il se trouve que la (ou les) action(s) choisie(s) peuvent engendrer un nouveau risque. Ce nouveau risque n'est pas forcément plus grave ou n'aggrave pas celui qu'il faut diminuer mais il vient tout simplement s'ajouter à ce dernier et doit être à son tour corrigé.

Une fois cette étape réalisée, pour pouvoir conclure sur l'ADR, une évaluation des risques résiduels finaux doit être réalisée afin de déterminer le nombre et le type de risques qu'il reste. Cela permet d'avoir une vision également sur le nombre de risques qui ont été maîtrisés ainsi que d'avoir une vision globale sur les différents risques.

4. Evaluation des risques résiduels

L'évaluation des risques résiduels correspond à l'évaluation des risques subsistants après que les mesures de maîtrises de ses risques ont été prises.

*a) Le risque résiduel*

Un risque résiduel est un risque qui a fait l'objet d'actions afin de le limiter. Mais ces actions ne suffisent pas à diminuer son score lors de la cotation. S'il persiste un risque résiduel non acceptable, il faut soit modifier le moyen de traitement, soit supprimer l'activité en la remplaçant par une autre méthode, soit faire appel à un prestataire extérieur maîtrisant le risque. La particularité de l'ADR pour le DM est qu'un risque résiduel élevé peut être considéré comme acceptable si le rapport bénéfice-risque lui est favorable.



Ce rapport est expliqué ci-après au point « 5. Analyse du rapport Bénéfice/Risque ». Afin d'avoir un aperçu sur l'analyse de risque globale, l'étape suivante est la réalisation d'un bilan des risques résiduels.

*b) Le bilan des risques résiduels*

Le bilan des risques résiduels permet de se focaliser uniquement sur les risques persistants et non sur ceux déjà considérés comme maîtrisés. Ce bilan permet de se rendre compte de la proportion de risques résiduels sur la totalité des risques trouvés au cours de la réalisation de l'ADR.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise analyse de risques. Chaque industriel fixe sa barre d'acceptabilité des risques qui est plus ou moins élevée pour chacun. Cependant, leur objectif commun est de réduire le maximum de risques possible. Le but de ce bilan est d'avoir une vision globale des risques retrouvés pour le process étudié afin de connaître son process et prouver qu'on le maîtrise.

Pour aller plus loin, une seule analyse de risques ne se suffit pas. Il faut revoir régulièrement cette analyse pour trouver de nouveaux risques qui n'auraient pas été identifiés ainsi que de nouvelles actions pour limiter les nouveaux et anciens risques.

Comme évoqué précédemment, la dernière étape de l'analyse de risque du DM est l'analyse du rapport bénéfice-risque appliqué aux risques résiduels plus ou moins maîtrisés.

5. Analyse du rapport Bénéfice/Risque

*a) Définition du rapport Bénéfice/Risque*

Le rapport Bénéfice/Risque (B/R) est associé généralement au médicament. Effectivement, un médicament peut avoir un ou plusieurs effet(s) thérapeutiques associé(s) dans certains cas à un ou plusieurs effet(s) indésirable(s). Le médecin, doit, en fonction de la pathologie du patient et de sa gravité peser le pour et le contre du bénéfice qu'un médicament avec de nombreux effets indésirables apportera au patient.

Dans notre cas, pour les DMs, il faut évaluer si les risques retrouvés lors de la conception, la fabrication ou l'analyse du DM sont plus ou moins importants que le bénéfice que le DM apporte au patient.

Le rapport B/R peut être défini comme étant l' « *Evaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population)* » (20).

#### *b) Principe de l'analyse Bénéfice/Risque*

Une fois le risque identifié, évalué et maîtrisé ; il reste une dernière étape à réaliser pour pouvoir statuer sur les risques identifiés. Cette dernière étape est l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

La norme ISO 14971 :2019 demande aux industries du DM de réaliser le rapport B/R en cas de risques résiduels jugés toujours critiques une fois les actions de maîtrise mises en place.

Le fait de confronter les bénéfices du DM aux risques qui ont été identifiés va permettre de justifier l'utilisation du DM bien qu'il reste des risques élevés ayant fait l'objet d'actions en vue de réduire le danger que représente ces risques.

Deux résultats s'offrent alors comme sortie du rapport B/R :

- Un rapport favorable où le bénéfice du DM est supérieur à celui du risque identifié.
- Un rapport défavorable où le bénéfice du DM est inférieur à celui du risque identifié.

Dans le cas où le rapport B/R est favorable, le risque est accepté compte tenu de ce que le DM apporte aux patients. On connaît le risque, on le maîtrise et on le surveille pour que le DM puisse quand même être à la disposition des professionnels de santé et des patients.

Dans le cas où le rapport B/R est défavorable, le risque ne peut pas être accepté en l'état. Il faudra que l'industriel trouve une ou plusieurs mesure(s) complémentaire(s) pour que le risque soit acceptable et fasse pencher la balance B/R dans son sens favorable.

### c) *La différence avec le médicament*

La différence entre le médicament et le DM en termes d'ADR est cette notion de rapport B/R des risques résiduels. Il est à noter que ce rapport doit être pris en compte pour les DMs lorsque des risques résiduels persistent alors que pour le médicament, on ne retrouve cette notion ni dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, ni dans l'International Council for Harmonisation Q9<sup>5</sup> (ICH).

Pour les DMs, la norme ISO 14971 :2019 impose aux industriels d'analyser le rapport B/R de tous risques résiduels identifiés alors que pour le médicament, la notion de rapport B/R n'apparaît pas lors de la réalisation de l'analyse de risques.

Il y a donc une possibilité pour les industriels du DM de justifier un risque résiduel élevé après mise en place de mesures correctrices en y opposant les bénéfices que ce DM apporte aux patients. Cela ne veut pas dire que l'industriel peut mettre sur le marché un DM défectueux mais que l'industriel peut justifier que les risques résiduels élevés persistant font l'objet de contrôles spécifiques. Ainsi donc, si les bénéfices apportés aux patients sont plus importants pour leur prise en charge alors le DM peut être considéré comme acceptable à la vue des autorités.

L'industriel doit prouver en cas de risque résiduel avéré que le DM aura un bénéfice médical supérieur au risque résiduel qui subsiste.

### E. Conclusion sur l'outil de l'analyse de risques

L'analyse de risques est un outil indispensable dans le domaine de l'assurance qualité industrielle. Comme il a été décrit tout au long de cette partie, l'analyse de risque suit un script précis et structuré afin de s'assurer de prendre en compte l'intégralité des risques possibles pour une activité.

La façon dont se construit l'analyse de risques permet de définir, lister, analyser, coter, discriminer et évaluer les risques liés à une activité spécifique pour un secteur particulier.

---

<sup>5</sup> ICH guideline Q9 on Quality Risk management

La puissance de l'ADR réside dans le fait qu'elle est évolutive au fil des années ainsi que participative. Pour qu'elle soit le plus efficace possible, il est bon de s'entourer de plusieurs corps de métiers qui seront à même de définir le maximum de risques liés à l'activité étudiée. L'analyse de risques est un outil adaptable du fait que les grilles de cotation sont modulables et que les critères que l'on peut inclure pour définir la grille sont eux aussi adaptables et redéfinissables pour coller au mieux, encore une fois, à l'activité étudiée.

L'analyse de risques est un outil qui tend à se démocratiser et à devoir être réglementaire et applicable dans le secteur privé comme dans le secteur public pour les raisons suivantes. Cet outil permet de prévenir les risques et phénomènes dangereux que les ouvriers, utilisateurs, patients et même le produit que l'on cherche à fabriquer pourraient subir ou engendrer.

Il ne faut pas oublier que l'ADR peut faire partie des outils de résolutions de problèmes. Cet outil est pertinent à utiliser lorsqu'un problème se pose dans le secteur privé ou public. Effectivement, il permet de justifier, dans un premier temps, et prendre en compte les risques qui vont être engendrés par un problème donné. Aux yeux des autorités compétentes et réglementaires, une ADR qui compile l'ensemble des risques potentiels d'un problème peut être une première étape dans la résolution du problème. Identifier, analyser, évaluer et maîtriser les risques. Ce sont là les objectifs et la finalité de l'analyse de risques.

Pour finir, l'ADR est, pour les non-initiés aux outils qualité, simple d'utilisation et très fiable sous réserve d'une formation théorique préalable ainsi que de quelques mises en applications. Elle se révèle être indispensable dans de nombreux domaines d'application des secteurs d'activités publics et privés.

## V. Analyse de risques appliquée à la validation d'une technique adaptée de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

### A. Introduction

#### 1. Etat des lieux avant analyse

Les orientations stratégiques du laboratoire ont conduit à minimiser et simplifier les étapes concernant le process de stérilisation à l'OE. Actuellement, le processus de stérilisation se déroule successivement dans trois cellules différentes qui constituent le process de stérilisation à l'OE : une première pour le préconditionnement, une seconde pour la stérilisation et une dernière pour la désorption.

Le but de la nouvelle méthode est, en conservant des paramètres de méthodes strictement identiques à l'initiale, de réaliser l'étape de préconditionnement et de stérilisation dans la chambre de stérilisation et la désorption dans la seconde chambre (voir Figure 12 pour un visuel de l'organisation actuelle et future du process de stérilisation). Pour que les paramètres initiaux restent inchangés, il faut cerner les risques potentiellement engendrés par l'ajout d'une nouvelle méthode et c'est là qu'intervient en amont l'application d'une ADR.

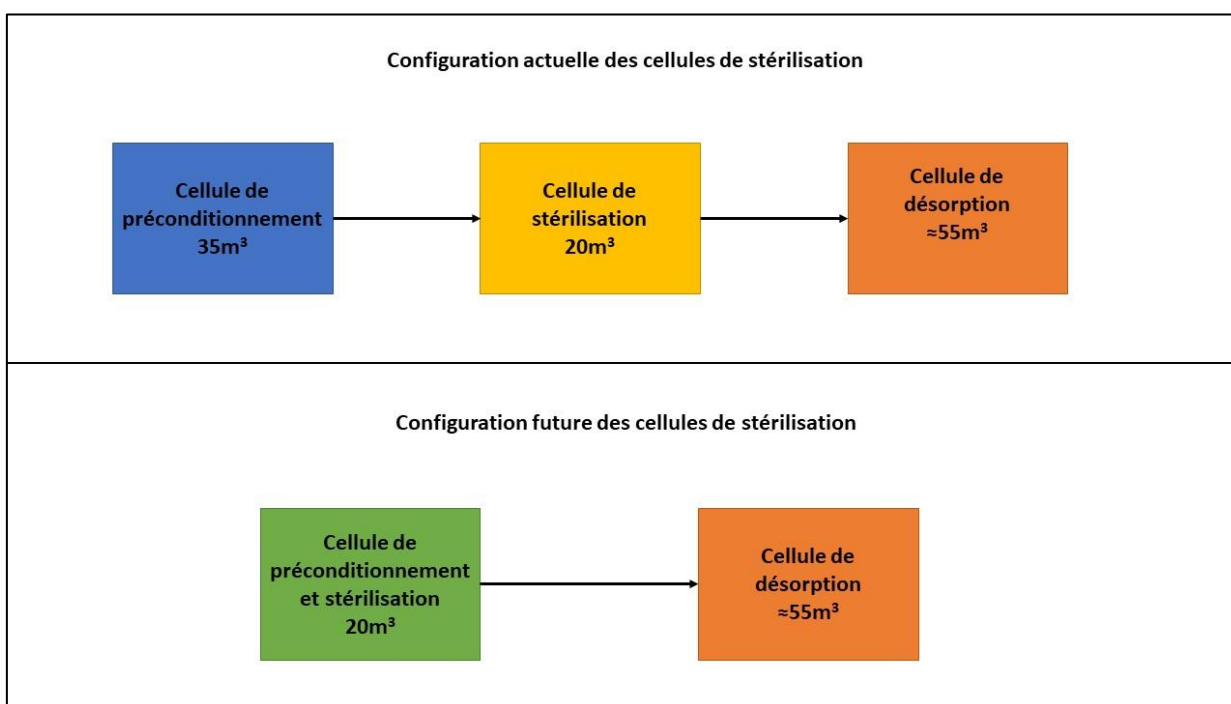
Les normes réglementaires NF EN ISO 11135:2014, NF EN ISO 14971:2019 et NF EN ISO 11138-2:2017 citées précédemment devront être suivies et respectées pour la mise en place de cette nouvelle méthode.

Pour information, une cellule de stérilisation de 20m<sup>3</sup> comme présentée en Figure 11 peut contenir l'équivalent de 8 palettes. Cela permet de stériliser quasiment 200 000 blisters de dimension L7,5cm x l5,5cm x h1,5cm contenant un DM avec seulement une quinzaine de kilos d'oxyde d'éthylène.

Tout DM est stérilisable du moment que ce dernier respecte deux règles intransigeantes :

- Le DM est stérilisable par Oxyde d’Ethylène et ne risque pas de se détériorer lors de la stérilisation.
- Le DM ne présente pas d’élément pouvant induire une étincelle ou une flamme (pile ou circuit électrique non compatible ATEX<sup>6</sup> par exemple) et risquant de créer une explosion de l’installation de stérilisation en contact avec l’OE.

Pour des raisons de sécurité, de manutention, de qualité, de maîtrise de process il a été décidé comme une évidence de procéder à un changement dans la méthode appliquée aux dispositifs médicaux stérilisés par l’OE.



*Figure 11 - Schéma de la modification envisagée pour le processus de stérilisation*

<sup>6</sup> ATmosphère EXplosive selon la Directive 2014/34/UE du 26 février 2014

Ce changement de configuration dans le processus de stérilisation va permettre l'amélioration de plusieurs points. Dans un premier temps, cela va permettre de réaliser moins de manutention et permettre de faciliter le travail des opérateurs de stérilisation et donc de réduire les troubles musculosquelettiques causées par ces étapes de manutentions. Dans la lignée de ce qui est cité précédemment, c'est donc un gain et un renforcement de la sécurité du personnel qui s'opère grâce à cette modification. Dans un second temps, il va être obtenu une rationalisation du processus grâce à cette optimisation du processus de stérilisation, notamment en concentrant les étapes entre le préconditionnement et la stérilisation. Pour finir, cette nouvelle configuration va permettre de s'affranchir de la perte d'activité bactérienne lors du transfert des produits en stérilisation (le but étant d'avoir une activité bactérienne élevée avant la stérilisation pour permettre une bonne efficacité de l'OE lors de la stérilisation).

## 2. Bénéfices attendus

Les bénéfices attendus sont multiples et variés. Ils concernent différents aspects et acteurs du process. Il est attendu avec ce projet à une réduction du temps de transfert des DMs entre la cellule de préconditionnement et celle de stérilisation. Cela permet de sécuriser le transfert des DMs entre les deux étapes et de supprimer l'étape de lancement de la méthode spécifique à la stérilisation. A partir de la mise en place de ce projet, il y aura une unique étape de manutention des produits en chambre de stérilisation ainsi qu'un unique lancement de méthode sur l'automate permettant de contrôler la technique de stérilisation. Ici la sécurisation du produit, de la stérilisation ainsi que le gain de temps de manutention sont des bénéfices indéniables attendus.

Pour avoir une stérilisation optimale, il faut une activité bactérienne (elle est obtenue par le préconditionnement qui permet de réactiver les bactéries de s'affranchir de la diminution de l'activité bactérienne induite par le préconditionnement. Ainsi, il est assuré que la stérilisation pourra être optimale.

La revue du processus de stérilisation est également un bénéfice attendu lors de ce projet ; car cela va permettre de revoir ce qui est fait pendant la stérilisation et permettre

d'améliorer la pratique au quotidien mais également de gagner en compétences et en savoir-faire technique pour l'entreprise et son image auprès de ses partenaires.

Après avoir replacé le contexte dans lequel l'analyse de risques doit se dérouler, il est bon de s'intéresser à l'application de l'analyse de risques et comment un risque est identifié, côté et limité.

## B. Application de l'analyse de risques

Comme cas pratique d'une ADR, les 12 points évoqués dans la Figure 10 précédemment vont être parcourus afin d'illustrer une méthodologie.

### 1. Lancement de l'analyse de risques

Une ADR a été menée pour donner suite à la fusion d'équipement. Deux axes d'ADR ont été dégagés :

- L'ADR A concerne la démonstration d'équivalence du préconditionnement en cellule de stérilisation
- L'ADR B concerne l'utilisation en routine du préconditionnement en chambre de stérilisation.

Cette ADR conjointe va permettre d'évaluer le niveau de risque imputé au projet. Pour certains risques faisant appels à des paramètres techniques, l'aide du responsable maintenance a été nécessaire afin d'établir au mieux ces risques et leurs maîtrises.

### 2. Description des procédés

Une schématisation des étapes du processus que l'on cherche à analyser est effectuée ici avant de commencer l'ADR. La réalisation de la schématisation des étapes du processus va permettre de cibler par la suite les étapes qui semblent les plus critiques dans le procédé.



De plus, cela permettra de se représenter l'ensemble du procédé et des étapes le composant. Le descriptif de deux axes correspondant respectivement à l'ADR A et B doit être réalisé préalablement à l'analyse. Ils ne sont pas présentés ici sous forme de figure car ils décrivent très précisément les différentes étapes les composants.

### 3. Listing des phénomènes dangereux

Les phénomènes dangereux sont listés dans la deuxième colonne du tableau de l'ADR. Un phénomène dangereux est par exemple, l'utilisation d'une mauvaise documentation opératoire au poste de travail d'un opérateur ; en Annexe 5 un autre phénomène dangereux est présenté. Ces phénomènes dangereux sont définis à la suite de la description des étapes du process lors de la seconde étape et sont liés à une étape du process reconnu comme présentant un risque.

Ces phénomènes dangereux correspondent aux risques du process.

Le plus facile pour identifier un risque est de se rendre « physiquement » sur le process à analyser. Prenons par exemple l'étape de paramétrage de l'automate pour le cycle de stérilisation. Lors de cette étape les actions / équipements / personnes qui pourraient représenter un danger lors de sa réalisation doivent être recensés.

Avec un opérateur ou un responsable maintenance, le responsable qualité se rend sur place afin que chacun échange et détermine ce qui est dangereux ou non.

Pour le paramétrage de l'automate du cycle de stérilisation, il a été identifié que les risques les plus importants à prendre en compte sont :

- Un mauvais paramétrage de la température
- Un mauvais paramétrage de l'humidité
- Un mauvais temps de préconditionnement
- Un lancement de la mauvaise méthode de stérilisation

La (ou les) cause(s) du risque ainsi que la (ou les) conséquence(s) engendrée(s) par la cause est (sont) recherchée(s). Pour chacun de ces risques, un échange entre les experts menant

l'ADR est réalisé sur les causes probables pouvant mener à cette situation dangereuse et les conséquence engendrées.

L'étape suivante est la cotation des risques identifiés à l'aide des différentes grilles de cotation préalablement définies.

#### 4. Cotation initiale du risque

Les grilles de cotation utilisées pour la cotation initiale correspondent aux critères définissant la gravité et la fréquence.

La gravité se base essentiellement sur de potentielles atteintes physiques des patients ou des utilisateurs, ainsi qu'à l'atteinte des produits par le risque identifié. Le Tableau VI définit la gravité.

Gravité			
5	Critique	Lésion irréversible	Impact financier majeur
3	Important	Lésion nécessitant intervention ou hospitalisation	Remise en cause de la conformité d'un lot
2	Mineur	Lésion bénigne ou douleur	Arrêt de production / gêne à la libération / Accord client / Coût financier léger
1	Négligeable	Gêne ou inconfort	Gêne à la production / Libération possible avec des élément internes

*Tableau VI - Description de la gravité dans l'ADR*

La fréquence se base, elle, sur la probabilité de survenue d'un risque au cours d'une année. Le Tableau VII définit les fréquences retenues pour l'ADR lors de la mise en application.

Fréquence		
6	Fréquent	> 8 fois / an
4	Occasionnel	≤ 8/an et > 2/an
2	Rare	(≤ 2/an et > 0.5/an
1	Improbable	(≤ 0.5/an

*Tableau VII - Description de la fréquence dans l'ADR*

Les tableaux VI et VII vont permettre de modéliser l'évaluation initiale du risque et donner une première cotation de l'estimation de la gravité des risques soulevés.

## 5. Evaluation initiale du risque et acceptabilité

Cette grille de cotation initiale permet de représenter visuellement l'ensemble des calculs possibles en fonction des valeurs préétablies de fréquence et gravité. Le tableau VIII à double entrée ci-après permet de résumer l'ensemble des résultats des produits de la fréquence et de la gravité.

Un code couleur est ajouté afin de visualiser directement à quel type de risque correspond le résultat de la formule :

$$\text{Risque (R)} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité} = F \times G$$

Risque estimé		Gravité			
		Négligeable (1)	Mineur (2)	Important (3)	Critique (5)
Fréquence	Fréquent (6)	6	12	18	30
	Ocasionnel (4)	4	8	12	20
	Rare (2)	2	4	6	10
	Improbable (1)	1	2	3	5

*Tableau VIII - Grille de cotation initiale d'estimation du risque*

Un code couleur est ajouté afin de visualiser directement à quel type de risque correspond le résultat de la formule :

- vert : risque considéré comme acceptable ( $x < 6$ ).
- orange : risque considéré comme intermédiaire ( $12 > x \geq 6$ ).
- rouge : risque considéré comme non acceptable ( $x \geq 12$ ).

Grâce à cette première évaluation, il est obtenu un premier état des lieux des risques, cela permet de se rendre compte du potentiel dangereux du processus étudié.

## 6. Maîtrise du risque

L'étape suivante est celle de la mise en place d'actions visant à limiter ce risque : soit en diminuant sa gravité, soit en diminuant sa fréquence d'apparition. Dans certains cas, une seule action ne suffit pas pour limiter un risque ; il faudra définir plusieurs actions pour la limiter.

Prenons l'exemple d'un lancement d'une mauvaise méthode de stérilisation. Une cause qui pourrait conduire à ce risque serait une erreur manuelle de saisie de la méthode de stérilisation. La conséquence directe de cette erreur est l'obtention d'une stérilisation non conforme. Il est donc retrouvé un risque côté 20 ; la fréquence de cette erreur est définie comme étant « Occasionnelle » et cotant donc pour 4 selon la grille définie qui va être multipliée par une gravité classée comme « critique » de 5.

Pour limiter l'apparition de ce risque, l'action choisie pour limiter ce risque est de former les opérateurs au process et à la nouvelle documentation. Cette formation sera faite régulièrement tous les ans ou tous les 6 mois, par exemple, en fonction du besoin des opérateurs et des non-conformités tracées dans le système de management de la qualité du laboratoire.

#### 7. Apparition d'un risque supplémentaire ?

L'apparition d'un risque supplémentaire est un événement concomitant à la mise en place d'une action visant à limiter un risque. Il est possible, qu'une action visant à le maîtriser soit elle-même sujette à créer un nouveau risque dans le process. En fonction de la complexité de l'action mise en place, il est possible de créer un nouveau risque tout en limitant celui qui veut être maîtrisé.

Lors de la réalisation de l'ADR pour ce sujet de thèse, il n'y a pas eu de risques supplémentaires induit par la mise en place d'actions de maîtrise de risque.

#### 8. Cotation finale du risque

Pour la cotation finale du risque, un nouveau paramètre vient se greffer pour pouvoir réaliser cette cotation. Ce paramètre est la détectabilité.

Le Tableau IX correspond à la description de la détectabilité. Les critères de détectabilité sont essentiellement basés sur la nature du moyen de détection.

Détectabilité	
1	Pas de détection spécifique mise en place
0,5	Contrôle humain visuel à 100% ou statistique
0,25	Contrôle automatique (non humain)

*Tableau IX - Description de la détectabilité dans l'ADR*

Pour poursuivre sur l'exemple de cotation du risque précédemment commencé, il est dans la logique du process d'intégrer le paramètre de détectabilité à la formule de détermination du risque. Après mise en place de l'action permettant de limiter le risque, il est décidé selon notre grille que la fréquence d'apparition sera de 1 (c'est-à-dire improbable), que sa gravité ne changera pas quoiqu'il se passe et sera donc toujours de 5 (critique). Pour finir, la détectabilité est définie comme étant sujette à contrôle humain visuel à 100% ou statistique et est donc de 0,5.

Cela amène donc à la cotation finale du risque qui est selon la formule établie, donne le résultat suivant :

$$R = F \times G \times D = 1 \times 5 \times 0,5 = 2,5$$

Dans le point suivant, il va être défini l'acceptabilité du risque cité en exemple.

#### 9. Evaluation finale du risque et acceptabilité

La grille de cotation finale permet de représenter visuellement l'ensemble des calculs en fonction de chaque valeur de paramètres afin de définir la cotation d'un risque et de pouvoir les différencier.

Comme le Tableau X ci-après le montre, le tableau se présente sous la forme d'une grille à trois entrées où l'on retrouve les cotations de fréquence, gravité et détectabilité. Un code couleur est ajouté afin de visualiser directement à quel type de risque correspond le résultat des formules :

$$R = F \times G \text{ ou } R = F \times G \times D$$

Risque estimé		Gravité				Facteur de Détectabilité
		Négligeable (1)	Mineur (2)	Important (3)	Critique (5)	
Fréquence	Fréquent (6)	6	12	18	30	1
	Ocasionnel (4)	4	8	12	20	
	Rare (2)	2	4	6	10	
	Improbable (1)	1	2	3	5	
	Fréquent (6)	3	6	9	15	0,5
	Ocasionnel (4)	2	4	6	10	
	Rare (2)	1	2	3	5	
	Improbable (1)	0,5	1	1,5	2,5	
	Fréquent (6)	1,5	3	4,5	7,5	0,25
	Ocasionnel (4)	1	2	3	5	
	Rare (2)	0,5	1	1,5	2,5	
	Improbable (1)	0,25	0,5	0,75	1,25	

*Tableau X - Grille de cotation finale d'estimation du risque*

Le code couleur utilisé est le même que celui utilisé pour la grille de cotation initiale:

- vert : risque considéré comme acceptable ( $x < 6$ ).
- orange : risque considéré comme intermédiaire ( $12 > x \geq 6$ ).
- rouge : risque considéré comme non acceptable ( $x \geq 12$ ).

Cette représentation illustre parfaitement la puissance de l'ADR permettant de classer un risque en fonction d'une cotation prédéfinie. Les critères sont appliqués au fur et à mesure que l'ADR dessine la cartographie des risques du processus. Il faudra qu'il soit possible de trouver une solution à chaque risque répertorié.

Le risque de lancer une mauvaise méthode de stérilisation pris comme exemple est coté à 2,5 via notre formule, c'est donc un risque considéré comme acceptable selon le tableau X.

Après avoir décrit le scénario de l'identification d'un risque, de sa cotation et de sa maîtrise, l'ADR n'est pas pour autant terminée. Un bilan doit être réalisé afin de détecter les risques résiduels.

## 10. Bilan des risques résiduels

Le bilan des risques résiduels va permettre de synthétiser et cartographier l'ADR de façon à avoir une vision globale de la gestion des risques. La Figure 12 ci-dessous présente la répartition des risques après évaluations initiales et finales.

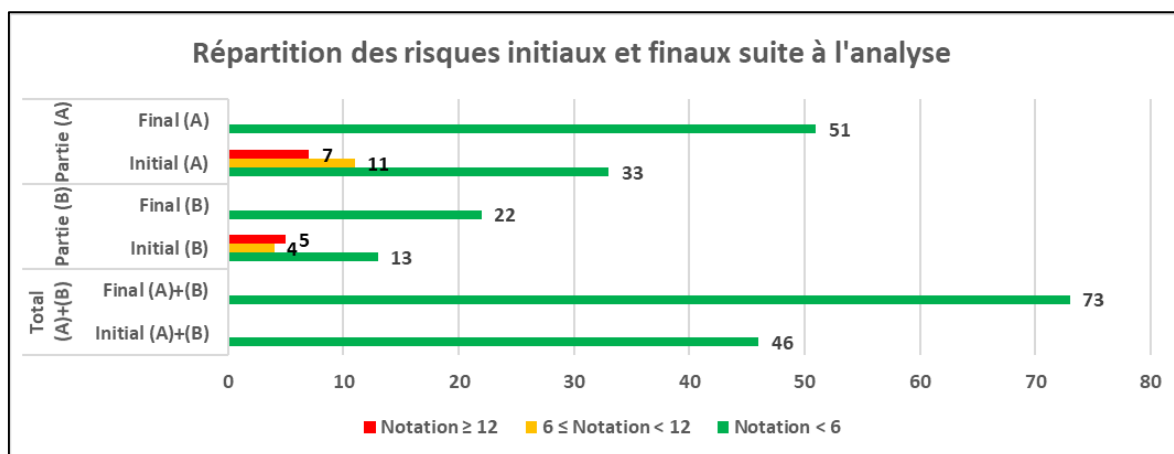


Figure 12 - Graphique (de type barres groupées) montrant la répartition des risques initiaux et finaux de l'ADR réalisée

L'ADR s'est déroulée en deux plans d'identifications de risques distincts nommés A et B (comme évoqué au point V.B.), représentant respectivement la démonstration d'équivalence du préconditionnement en chambre de stérilisation et l'utilisation en routine du préconditionnement en chambre de stérilisation.

Au total, 73 risques ont fait l'objet d'une identification, d'une évaluation et d'une ou plusieurs actions correctives afin de les maîtriser. La Figure 13 montre, pour l'étape de préparation d'un lot pour un cycle de stérilisation, les différents risques qui lui sont liés.

1bis / Etape	2/ Phénomène dangereux	Causes (situations dangereuses)	Conséquences (dommage)	3/ Eval init		4/ Notation	5/ Action(s) mise(s) en œuvre	6/ Risque associé	7/ Eval finale			8/ Notation	Analyse bénéfice risque
				Fréq	Grav				Fréq	Grav	Dette		
(A) Préparation du lot pour le cycle de stérilisation	Utilisation du mauvais formulaire de stérilisation	Enregistrement des données sur le mauvais support	Non-conformité de l'enregistrement des données	2	2	✓ 4	Formation des opérateurs au process et à la documentation. Création d'un nouveau formulaire spécifique. Suppression de l'ancien formulaire. Pas d'impact sur les consignes car identique à la recette précédente.	/	1	1	0,5	✓ 0,5	/
		Paramétrage non conforme	Stérilisation possiblement remise en cause	1	5	⚠ 5	Formation des opérateurs au process et à la documentation. Pas de risques sur les paramètres car ils sont identiques.	/	1	1	0,5	✓ 0,5	/
	Utilisation mauvaise documentation opérateur	Documentation non mise à jour au poste des opérateurs	Erreur dans une étape du process	3	5	✗ 15	Formation des opérateurs au process et aux nouveaux documents	/	1	5	1	⚠ 5	/
			Erreur d'enregistrement de données	3	2	⚠ 6	Formation des opérateurs au process et aux nouveaux documents	/	1	1	1	✓ 1	/

Figure 13 - Extrait de l'ADR appliquée au sujet traité

Lors de l'évaluation initiale, il est obtenu une répartition des risques pour les parties A et B comme décrit ci-après. A titre d'exemples, des risques sont cités pour chaque niveau d'acceptabilité :

- 12 risques évalués comme non acceptables (= 16% des risques identifiés).
  - Humidité relative trop élevée.
  - Enregistrement des données de stérilisation sur le mauvais formulaire.
  - Temps de préconditionnement trop court.
- 15 risques évalués comme intermédiaires (= 21% des risques identifiés).
  - La cellule de stérilisation n'est pas adaptée pour le cycle de préconditionnement.
  - Perte de données de stérilisation lors de l'impression du rapport de stérilisation.
  - Le cycle de préconditionnement a un effet destructeur de la population microbienne des IBs.
- 46 risques évalués comme acceptables (= 63% des risques identifiés).
  - Coupure électrique pendant le cycle de stérilisation.
  - Temps de préconditionnement trop court.
  - Erreur manuelle de saisie de la méthode de stérilisation.



Ce sont quasiment 2/3 des risques initiaux qui ont été évalués comme acceptables. Cela suggère que le process est relativement peu dangereux à la vue des critères prédéfinis pour estimer son risque global. Cela laisse présager par la suite une bonne maîtrise des risques dans leur globalité après mise en place d'actions limitant lesdits risques.

#### 11. Décision sur l'acceptabilité du risque résiduel globale

L'évaluation finale des parties A et B montre une répartition significativement différente de celle faite initialement :

- 100% des risques identifiés ont été évalués comme acceptables après mise en place des mesures correctives.

La totalité des risques a été évaluée comme maîtrisée et jugée de fait acceptable lors de notre évaluation finale.

Il est important que les risques soient maîtrisés et diminués de façon satisfaisante au regard des bénéfices pour le patient.

#### 12. Analyse du rapport Bénéfice/Risque des risques résiduels

Il n'y a pas eu besoin de faire intervenir le rapport B/R pour les potentiels risques qui auraient pu être évalués comme intermédiaires, ou non acceptables, par le système de cotation. Effectivement, 100% des risques sont considérés comme acceptables après mise en place des actions visant à limiter les risques. Pour autant, un commentaire peut être apporté dans l'ADR pour expliquer pourquoi le risque n'est pas à 0 et quelles sont les justifications permettant de s'assurer que les bénéfices sont plus importants. De plus, aucun risque estimé comme non-acceptable ne persiste après la mise en place d'actions correctives.

## VI. Conclusion

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est un procédé utilisé et connu depuis de nombreuses années. La stérilisation à l'OE semble être, a priori, une technique connue et maîtrisée. Mais, si l'on change tout ou partie du processus de production ou de stérilisation, il faut malgré tout revoir cette étape pour garantir le résultat souhaité.

La combinaison de l'outil de l'analyse de risque et du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène permet à l'entreprise de gagner en savoir-faire quant à la maîtrise de ce procédé si spécifique. La réglementation concernant l'OE, la stérilisation et les dispositifs médicaux se spécifie et se densifie au fil du temps. Cela oblige les acteurs de l'industrie du dispositif médical et du médicament à maîtriser, connaître, et revoir constamment le procédé de stérilisation à l'OE.

L'ADR représente un outil idéal pour les industriels afin de cerner de façon rapide, précise et reproductible (sur des critères préétablis) les risques liés au procédé ou produit qui pourraient avoir des effets toxiques voire mortels dans le cadre de l'OE sur les opérateurs industriels et surtout les patients, qui sont au bout de la chaîne du cycle de vie du dispositif médical.

On remarque depuis quelques années que la généralisation des ADRs est demandée au sein des entreprises de santé par les autorités réglementaires

Les résultats de l'ADR menée pendant ce travail ont été très concluants. Cette méthode a permis de rendre acceptable 100% des risques relevés tout au long des investigations. Il est possible donc, de passer à l'étape suivante, celle de la mise en place de la nouvelle technique adaptée de stérilisation à l'OE. Les essais techniques et les validations concomitantes au process étudié vont pouvoir être réalisés afin d'utiliser cette méthode de préconditionnement en cellule de stérilisation en routine.

Pour répondre à la problématique de départ, il sera possible de produire des sets de soins de DMs stériles grâce à cette nouvelle technique de stérilisation. Les patients et le personnel intervenant sur le process de stérilisation ont la garantie d'être respectivement soignés et de travailler en toute sécurité.

## VII. Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5211-1 | Legifrance [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281>
2. Réglementation des dispositifs médicaux 2017 2017/745 [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: [https://isocle-medical.com/directives-et-reglementations-europeennes/dispositifs-medicaux-et-reglement-2017-745/?gclid=CjwKCAiAzJLzBRAZEiwAmZb0atT-epDW5SKXX617Aq2B4eL3dP3Mz0hgqKCv8F9mcqLCWgd2zynjjhoCOcUQAvD\\_BwE](https://isocle-medical.com/directives-et-reglementations-europeennes/dispositifs-medicaux-et-reglement-2017-745/?gclid=CjwKCAiAzJLzBRAZEiwAmZb0atT-epDW5SKXX617Aq2B4eL3dP3Mz0hgqKCv8F9mcqLCWgd2zynjjhoCOcUQAvD_BwE)
3. Dubourdieu E. Identification unique des DM (UDI) & référentiel d'interopérabilité [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.phast.fr/wp-content/uploads/2019/03/20190321\\_Formation\\_MOA\\_UDI\\_13\\_VDEF.pdf](http://www.phast.fr/wp-content/uploads/2019/03/20190321_Formation_MOA_UDI_13_VDEF.pdf)
4. Oxyde d'éthylène, éthylèneglycol - L'Élémentarium [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lelementarium.fr/product/oxyde-dethylene-ethyleneglycol/>
5. GOULLET D.; DEWEERDT C.; VALENCE B.; CALOP J. Fiches de stérilisation [Internet]. Revue Hygiène. 1996 [cité 27 sept 2020]. p. 108. 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)
6. ISO 11135:2014(fr), Stérilisation des produits de santé — Oxyde d'éthylène — Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11135:ed-2:v1:fr>
7. ISO - ISO 11138-2:2017 - Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 2: Indicateurs biologiques pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/66445.html>
8. Oxyde d'éthylène (FT 70). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_70](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70)

9. Ethylene oxide | C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O - PubChem [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6354>
10. RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant.
11. (No Title) [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atousante.com/wp-content/uploads/2016/07/Classification-et-etiquetage-harmonise-des-substances-dangereuses-selon-le-reglement-CE-1272-2008.pdf>
12. Site CMR: La définition des catégories de dangers [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=283>
13. Gouvernance – IARC [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/fr/a-propos-du-circ-governance/>
14. Classification du CIRC | Cancer et environnement [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>
15. FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ - OXYDE D'ETHYLENE [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.hygiene-office.fr/wp-content/uploads/2018/07/FDS-OXYDE-DETHYLENE.pdf>
16. LIGNE DIRECTRICE DE L'OCDE POUR LES ESSAIS DE PRODUITS CHIMIQUES - OCDE 301C Essai MITI modifié [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070356-fr.pdf?expires=1586797187&id=id&accname=guest&checksum=D953EFBC380CB4B841CEAFD9A6FB492A>
17. Définition de bioaccumulation - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/bioaccumulation/>
18. risque - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/risque>
19. ISO 14971:2019(fr), Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14971:ed-3:v1:fr>

20. Rapport bénéfice/risque - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rapport-benefice-risque>

## VIII. Annexes

Annexe 1 : Propriétés physicochimiques de l'oxyde d'éthylène

PROPRIETES	VALEURS
Etat physique	Gaz incolore d'odeur éthérée douceâtre
Odeur	Odeur douce, de type éther
Seuil d'odeur	257-690 ppm 470-1263 mg/m <sup>3</sup>
Masse molaire	44,06 g/mol
Point d'ébullition	10,6°C
Point de fusion	-111,7°C
Point d'éclair	Inférieur à -18°C (en coupelle ouverte) -57°C (en coupelle fermée)
Température d'auto-inflammation	570°C
Limite d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 3% Limite supérieure : 100%
Pression de vapeur	146 000 Pa à 20°C
Densité relative	0,882 à 10°C
Densité de vapeur	1,49
Densité absolue	887 kg/m <sup>3</sup> ; 10°C
Pression de vapeur	1458 hPa;20°C 3950 hPa;50°C 1752 hPa;25°C
Facteur de conversion	1 ppm = 1,83 mg/m <sup>3</sup> à 25°C et 101 kPa
Solubilité	Miscible dans l'eau, Soluble dans le benzène/acétone/éthanol
pH	7 ; 10%
Viscosité dynamique	0,254 mPa.s; 10°C; Liquide
Energie minimale d'ignition	0,065 mJ
Conductivité	4 µS/m
Température critique	196°C
Pression critique	71900 hPa
Tension superficielle	0,0267 N/m; 10°C; 1000 g/L
1/2 vie dans l'eau	3 à 6h
1/2 vie dans l'air	211 jours
log K <sub>ow</sub>	-0,3 ; 25°C
Produits de dégradation dans l'eau	Glycols, Alcools halogénés (si présence de bromure ou chlorure), Ethanediol, Chloréthanol (dans l'eau de mer)
Produits de dégradation dans l'air	Méthane, Ethane, Hydrogène, Dioxyde de carbone, Aldéhydes

Annexe 2 : Masque à gaz complet (Photo prise au Laboratoire CAT)



Annexe 3 : Cartouche AX marron (Photo prise au Laboratoire CAT)



## Annexe 4 : Signalétique des propriétés de l'OE



Mention d'avertissement	Danger
<b>Phrases H</b>	
H220	Gaz extrêmement inflammable.
H280	Contient un gaz sous pression; peut exploser sous l'effet de la chaleur.
H230	Peut exploser même en l'absence d'air.
H350	Peut provoquer le cancer.
H340	Peut induire des anomalies génétiques.
H331	Toxique par inhalation.
H302	Nocif en cas d'ingestion.
H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes (système nerveux central) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
H335	Peut irriter les voies respiratoires.
H319	Provoque une sévère irritation des yeux.
H315	Provoque une irritation cutanée.
<b>Phrases P</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.
P280	Porter des gants de protection, des vêtements de protection et un équipement de protection des yeux/du visage.
P260	Ne pas respirer les gaz.
P304 + P340	EN CAS D'INHALATION: transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer.
P362 + P364	Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.
P305 + P351 + P338	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.
<b>Informations supplémentaires</b>	
Réservé aux utilisateurs professionnels.	



## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Louis Plocco

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21202895

N° Thèse : .....

Nom et Prénom : PLOCCO LOUIS

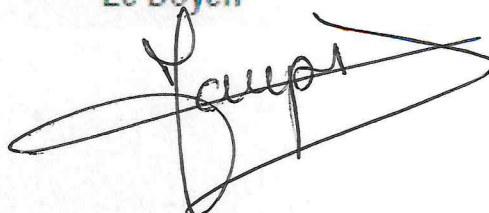
Sujet : Analyse de risques appliquée à la validation d'une technique adaptée de  
stérilisation à l'oxyde d'éthylène de dispositifs médicaux.

Tours, le : 02/03/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



**Analyse de risques appliquée à la validation d'une technique adaptée de stérilisation à l'oxyde d'éthylène de dispositifs médicaux.****RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

La technique de la stérilisation à basse température par l'oxyde d'éthylène est connue et utilisée depuis plusieurs dizaines d'années. Elle est actuellement utilisée exclusivement dans les industries de santé. L'oxyde d'éthylène est un gaz aux propriétés particulières (notamment un fort risque d'inflammabilité et d'explosion) auxquelles se rajoute une dangerosité forte pour l'Homme car reconnu comme cancérigène (agent alkylant). Il est du devoir du pharmacien de maîtriser les process ayant recours à l'oxyde d'éthylène afin d'assurer la sécurité des patients, celle des utilisateurs en contact avec le gaz mais également celle des dispositifs médicaux stérilisés afin de garantir leur sécurité d'utilisation.

Pour atteindre cet objectif, les pharmaciens spécialistes en assurance qualité ont recours à une méthode utilisant l'identification, l'évaluation et la maîtrise des risques liés à un process. Cette méthode est communément appelée l'Analyse de Risques (ADR).

Celle-ci peut se décliner dans tous les secteurs industriels et pour toutes les activités qui y sont pratiquées. C'est un outil cartographique utilisable a priori ou a posteriori du process qui est efficace pour garantir sa maîtrise et éviter les risques potentiels.

Cette thèse a pour but de mettre en évidence l'utilité de l'ADR pour valider une modification d'une technique adaptée à un process de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et ce, dans un cadre d'application pratique et concrète au sein d'un site industriel de dispositifs médicaux.

**MOTS-CLES :**

Analyse de risques, stérilisation, dispositif médical, risque, oxyde d'éthylène

**JURY**

**PRÉSIDENTE :** Mme DAVID Stéphanie, Maître de conférences, Pharmacie galénique, UFR Pharmacie-Tours

**MEMBRES :** Mme VERGOTE Jackie, Maître de conférences, Affaire réglementaire et Management de la qualité, UFR Pharmacie-Tours, Docteur en pharmacie  
M HAUDEBOURG Philippe , Pharmacien Responsable Intérimaire, Laboratoire CAT, Docteur en pharmacie

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :** TOURS le 12 Février 2021