



Ronéo V Officière
Hygiène - Action Sanitaire et sociale
Intervenant : G. AULAGNER

lundi 20.01.97
16-18 h
MOLINA Sylvie
FAYE Laurence

Chapitre 5 : La loi Huriet et les CCPPRB

Monsieur Aulagner est pharmacien à l'hôpital de Grange et accoucheur, membre au CCPPRB.

1. La loi n° 88-1138 et la déclaration d'Heilsinki

La loi Huriet porte protection aux personnes se livrant à la recherche biomédicale. Monsieur Huriet était un sénateur, professeur de néphrologie à Nancy. Il s'agissait au départ d'une proposition de loi.

Pourquoi cette loi ? 2 origines :

- la plus importante : à caractère éthique et philosophique, à partir d'une réflexion mondiale sur la recherche biomédicale et les essais thérapeutiques, issue de la seconde guerre mondiale et des horreurs pratiquées dans les camps de concentration - Cette réflexion a été essentiellement conduite dans le cadre de l'OMS (dépend de l'ONU) sur comment mettre en place des aspects éthiques sur la mise en place d'essais thérapeutiques sur l'être humain.

La déclaration d'Heilsinki date de 1970 et constitue la base de la loi Huriet.

En France, il y a eu nécessité d'établir une réglementation;

on a aligné les réglementations mondiales sur le droit français.
- cette loi est née aussi à partir de réflexions plus pragmatiques concernant le médicament et la recherche sur le médicament. Avant la loi Huriet, on ne pouvait faire des essais sur l'individu sain; en cas d'accident, le médecin et le pharmacien étaient poursuivis par corps et débures volontaires.

Cependant, la réglementation internationale exigeait des essais chez l'individu sain en phase I -

[Rappel: → la phase I - permet d'établir la tolérance et la pharmacocinétique chez un individu sain,

→ la phase II permet un choix de posologie efficace chez le malade,

→ la phase III permet l'évaluation de l'efficacité du produit,

→ la phase IV correspond à des essais post-mise sur le marché.]

Il y a eu donc nécessité de légiférer - La loi Huriet a été publiée en décembre 1988 et modifiée en juillet 94 (modifications mineures).

2. Élément fondamental de la loi: l'article L 203-1

2.1 Définition d'une recherche biomédicale

On entend par recherche biomédicale " tout essai ou expérimentation organisé ou pratiqué sur l'Être humain en vue des connaissances biologiques et médicales "

2.2 Le champ d'application de la loi

• "essais ou expérimentations" : on ne fait pas de distinction. Ils sont définis et regroupés sous l'appellation "recherches biomédicales" qui peuvent se rapporter aux travaux les plus divers : médicament, prothèse, matériel médico-chirurgical à usage unique, un équipement, une méthode diagnostique, une technique chirurgicale ou une autre méthode thérapeutique, un produit cosmétique, une exposition à un milieu particulier...

Rmq : - si quelqu'un utilise un nouveau traitement pour traiter une maladie : n'entre pas dans la loi Huriet.

- si le traitement est connu et que l'on fait la comparaison avec un autre traitement (ex: Aspirine comparée au Paracétamol), si on rédige un protocole organisé pour développer les connaissances biologiques et médicales, on entre dans la loi Huriet.

• "organisées ou pratiquées sur l'Être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales"

* "organisées ou pratiquées sur l'Être humain" :

L'objectif de la loi est de protéger les individus. Cette définition par rapport à la personne en terme d'atteinte potentielle est très importante.

Par exemple :

- Administration ou application d'une substance
- Utilisation d'une méthode diagnostique invasive
- Recueil de données sans astreinte particulière (régime, épreuve d'effort, exposition à des conditions spéciales...)
- Prélèvement d'échantillons biologiques impliquant une atteinte

spécifique de l'intégrité de la personne (prise de sang, biopsie, ponction...)

. Thérapie comportementale

Mais sont exclus :

- les travaux portant sur des données déjà disponibles
- les travaux portant sur des échantillons obtenus sans affecter l'intégrité corporelle
- les travaux portant sur des échantillons dont le prélèvement constitue une partie intégrante d'acte de soins nécessaires.

Exemple : si lors d'un essai, on doit faire une prise de sang supplémentaire aux gens, 2 cas se présentent :

- si cette prise de sang n'est pas dans le traitement normal du malade, on entre dans la loi Huriet
- s'il n'y a pas d'atteinte spécifique à l'intégrité, c'est à dire que le prélèvement doit être de toute façon fait par une glycémie, il n'y a pas de nécessité de rentrer dans le dispositif de la loi Huriet.

Il y a la notion de choix à priori : on entre dans la loi Huriet sauf si on analyse des données épidémiologiques de l'affection étudiée.

* "en vue du développement des connaissances" :
 définition par rapport à la finalité le terme de visée individuelle diagnostique ou thérapeutique ou collective en formalisant un enseignement de portée générale (= vise la finalité individuelle en envisageant des données de portée générale).

* "biologiques et médicales" :
 définition par rapport au domaine le terme de santé physique ou mentale au premier psychologique n'intéressent ni la

santé physique ni la santé mentale (= ensemble des domaines intégrant tous les domaines de la connaissance médicale).

2-3 les acteurs principaux

La loi définit 2 protagonistes :

a) le promoteur

C'est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale.

Dans 80% des cas, c'est un industriel, dans 20% des cas, c'est un organisme de recherche (INSERM, CNRS), un hôpital, exceptionnellement une université ou une faculté.

Il a des responsabilités et des obligations :

- souscription d'une assurance responsabilité civile ; elle couvre tous les dommages aux personnes se livrant à la recherche (en France, 17 de personnes sont couvertes par la recherche)

- acquitte le montant du droit fixe : il doit verser un droit fixe auprès de la DRASS de la région par l'intermédiaire des frais administratifs de fonctionnement.

- après consultation de la CCPPRB, il transmet au ministre de la santé une lettre d'intention.

- il informe le directeur de l'établissement sanitaire ou social

- il informe le pharmacien de cet établissement

- il fournit gratuitement le matériel (évident quand il s'agit d'un médicament, mais évident si il s'agit d'une prothèse) et prend en charge les éventuels frais supplémentaires (ex : une détermination biologique récente au cours de la recherche)

- si la recherche se fait sans bénéfice ^{direct,} individuel

il doit payer une indemnité aux personnes qui n'y prêtent.
 - il informe le ministre de tout effet grave qui pourrait apparaître au cours de l'essai.

b) L'investigateur

Ce sont les ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche.

Ce sont forcément des médecins (un pharmacien ou un psychologue ne peut pas être un investigateur).

En cas de recherche multicentrique (plusieurs investigateurs) il y a désignation d'un investigateur coordonnateur : aura la responsabilité de piloter la recherche.

2.4 Recherches biomédicales avec ou sans bénéfice individuel direct (B.I.D.)

Deux catégories de recherche : - avec B.I.D.

- sans B.I.D.

La notion d'"homme sain" n'apparaît pas dans la loi.

Dans un essai en double aveugle contre placebo, les personnes recevant le placebo n'auront aucun bénéfice individuel direct. L'autre partie de l'essai recevra un produit censé être actif ; à ce moment là, on peut atteindre un bénéfice individuel direct.

* Les recherches avec B.I.D. : on peut en attendre un bénéfice immédiat par une partie des personnes concernés. Il peut prendre des formes diverses : bénéfice thérapeutique, bénéfice diagnostique, bénéfice préventif, bénéfice contraceptif, bénéfice esthétique...

Il n'est généralement pas égal par tous sauf en terme

de qualité des soins et de suivi médical spécifique.

* Les recherches sans BID : quand aucun des participants ne peut en espérer un bénéfice effilable. Ces recherches donnent lieu à des débats compliqués ; les exigences pour les recherches sans BID sont beaucoup plus importantes par rapport à celles des recherches avec BID.

ex : dans le cadre de l'étude des variations de la cholestérolémie, on administre chez des malades hypercholestérolémiques des médicaments hypocholestérolémiants. A priori, il paraît y avoir un bénéfice mais le thème de la recherche ici n'est pas d'étudier le bénéfice pour le malade mais d'étudier la cholestérolémie - C'est donc une recherche sans BID.

La loi ne distingue pas en tant que telles, les personnes saines et les personnes malades.

ex : étude de la pharmacocinétique d'un antibiotique chez un insuffisant rénal - Il n'y a aucun bénéfice à recevoir un ATB et pourtant, c'est un sujet malade.

Cependant, la loi fait la distinction entre les recherches à BID et les recherches sans BID.

3. Personnes bénéficiant d'une protection renforcée

3.1 Femmes enceintes ou qui allaitent

La loi ne dit pas que l'on ne peut pas faire de recherche mais se contente de dire :

- qu'il n'y a aucun risque prévisible et pour la femme, et pour le fœtus ou l'enfant,
- que les recherches sont utiles à la connaissance des

phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.
On ne peut pas essayer un médicament anti-ulcéreux chez une femme enceinte ou qui allaite; mais étudier un médicament qui par exemple va faciliter l'accouchement, c'est possible car c'est utile à la recherche.

3.2 Personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative

= personnes en prison ou hospitalisées dans des établissements psychiatriques par décision administrative.

On ne peut faire que des recherches avec BID et majeur par leur santé.

3.3 Mineurs, majeurs sous tutelle, personnes hospitalisées ou en situation d'urgence

- aucun risque sérieux prévisible par leur santé
- cela peut être utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap.

ex: chez les mineurs, la recherche doit permettre d'augmenter la connaissance des maladies pédiatriques et pas autre chose.

- ne peut être réalisé autrement.

3.4 Personnes non titulaires ou bénéficiaires d'un régime de Sécurité Sociale

Elles ne peuvent pas rentrer dans une recherche sans BID.

4. Responsabilité Civile et assurance (L 209-7 et R 2047 à 2053)

Les conditions d'assurance des promoteur et investigateur sont envisagés dans les articles L 209-7 et R 2047 à 2053.

Les malades rentant dans les recherches biomédicales,

avec ou sans BID, ont une assurance complète ; l'un des risques sont couverts par l'assurance du promoteur. (Les couvertures peuvent monter jusqu'à 50 M de francs).

5. Le Consentement (L 203-9 et L 203-10)

5.1 Le Consentement libre et éclairé

La loi dans L 203-9 et L 203-10 impose que toute personne se livrant à la recherche biomédicale bénéficie d'un consentement libre et éclairé.

Cette loi modifie considérablement la relation médecin - patient. Deux notions apparaissent :

- de transparence : positive. Il est évident qu'autant en pays anglo-saxon, il est une tradition de dire la vérité au malade, autant dans les traditions latines, cela ne se pratique pas car les gens le vivent de façon différente.

- habituellement, il y a une relation particulière et personnelle entre le médecin et le patient, à caractère oral. Ici, on rentre dans un consentement écrit, ce qui est original et nouveau. L'état du malade est écrit noir sur blanc, ce qui n'est pas son propre problème.

On remet au malade une fiche d'information qui comprend dans des termes simples et compréhensibles le déroulement de l'essai, les bénéfices éventuels (si recherche à BID) et les risques éventuels.

Ensuite, on lui fait signer un document de consentement libre et éclairé si il affirme :

- qu'il a pris connaissance de la fiche
- que l'investigateur a répondu à ses questions
- qu'il peut se retirer de l'essai sans

aucun préjudice (cependant, difficulté en cas de prothèse de hanche...)
C'est le seul cas, en France, où il y a un contrat signé entre le médecin traitant et le patient.

5.2 Le cas des mineurs ou des majeurs sans tutelle

Pour un mineur, il est demandé :

- la signature des 2 parents sans réserve qu'ils aient l'autorité parentale
- la signature de l'enfant même si ce n'est pas une obligation.

Cette notion de consentement libre et éclairé a été introduite dans le Code de la santé et le nouveau Code pénal -
L'article L 211 du Code pénal pèse que faire un essai sans le consentement libre et éclairé du patient, coûte 300 000 francs d'amende et 2 à 3 ans de prison.
Les affaires d'aujourd'hui (Ang et autres) ont renforcé ces dispositions - La loi Huriet s'est un très légèrement déviée par rentrer dans une démarche sécuritaire, ce qui n'était pas sa finalité au départ.

6. Les CCPPRB : Comités consultatifs de protection des personnes se livrant à la recherche biomédicale

Ils sont définis dans leur composition, leur fonctionnement dans les articles L 209-11 à L 209-13 et R 2001 à 2020.

6.1 Le Comité de protection des personnes

2. Mission des CCPPRB : ils ont été créés sur le modèle des

Comités d'éthique américains - Ils sont faits par se mettre en jeu comme représentants des usagers face à la recherche biomédicale. Quand un investisseur veut mettre en place une recherche, il doit la soumettre à un comité de protection. S'il a un avis favorable, il peut commencer la recherche. Si l'avis est défavorable, il peut écrire au ministre de la santé qui a 2 mois pour prendre la décision - Les comités de protection ne sont que consultatifs, c'est le ministre qui prend la décision.

On doit préciser dans le protocole si on a reçu l'avis favorable du comité ou si le ministre a approuvé alors que l'avis était défavorable.

Les critères de jugement par le comité

- sont à caractère scientifique
- et assurent la garantie des droits des personnes.

* Rigueur scientifique du projet

Il ne peut pas y avoir de recherche éthique sans que celle-ci ait un caractère scientifique. Le premier temps de l'analyse du dossier par le CCPPRB est la rigueur scientifique du projet. Elle repose sur un certain nombre d'éléments :

→ prérequis faisant le point sur l'état des dernières connaissances - Il n'est pas éthique de permettre des recherches sur des médicaments qui ont déjà prouvé leur inefficacité.

→ pertinence générale du projet : les objectifs doivent être clairs et précis ce qui n'est pas toujours évident.

→ adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens

Une des erreurs les plus fréquentes concerne l'évaluation

du nombre de patients qui vont rentrer dans la recherche.
 ex: pour un produit plus actif qu'un autre avec une différence de 5 à 10%, on calcule le nombre de personnes qui va être soumis à la recherche. Il n'est pas éthique d'arriver en milieu de recherche et de s'apercevoir que le nombre est insuffisant. Le résultat sera inutilisable: ce n'est pas acceptable. De même, si le nombre est trop important, il n'y a aucune raison de permettre autant de malades à l'essai et de leur faire prendre des risques. C'est ce qui est en général le plus mal argumenté par les investigateurs.

→ la qualification des investigateurs est vérifiée au sens médical du terme; on vérifie aussi la qualification de l'ensemble des participants à la recherche (cliniciens, statisticiens, biologistes...).

* la garantie du droit des personnes

• L'objectif premier du CCPPRB est de s'assurer que les malades et les personnes saines entrant dans la recherche auront toute la protection qu'ils peuvent attendre. Il faut évaluer le bénéfice escompté et les risques.

(Attention quand on passe à l'essai en phase I car on passe de la recherche animale à l'homme. On étudie tous les éléments toxicologiques)

⇒ Protection des participants

- Vérifier la fiche d'information et le formulaire de consentement
- Confidentialité des données: le CCPPRB doit s'assurer si les données sont traitées par voie informatique.
- Les malades se liant à un protocole sans BID

peuvent dans certaines conditions toucher une indemnité.

- Le promoteur est tenu de prendre en charge les surcoûts (en actes biologique, radiologique, pharmaceutique...)

- Assurance: le promoteur doit remettre une attestation d'assurance au CCPPRB.

5 - Composition et Constitution des CCPPRB

La composition et la constitution des CCPPRB est faite de telle sorte que ce soit en regard de la société qui est donnée à la recherche biomédicale.

Chaque comité est composé de 24 personnes: 12 membres et 12 suppléants, sachant que la plupart des comités ne respectent pas la loi et fonctionnent avec les titulaires et les suppléants.

Il faut une culture identique: les suppléants doivent avoir un niveau de connaissances suffisant.

On essaie de fonctionner plus au consensus qu'au vote; si divergence sur un point, on fait appel au vote.

Composition:

- 4 personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale dont 3 médecins (il peut y avoir des pharmaciens)
- 2 pharmaciens (dont 1 hospitalier)
- 1 infirmière

- 1 personne qualifiée en éthique - En général, ce sont des représentants des grands courants de pensée (catholique, orthodoxe, protestante...)

- 1 personne qualifiée dans le domaine social: Assistants sociaux, représentants des associations de malades ou des associations de famille

- 1 psychologue; il va intervenir dans l'aspect

de la rédaction du contentement éclairé.

- 1 personne qualifiée en matière juridique
(Enseignants de droit, magistrats ou avocats)

Le renouvellement se fait par moitié tous les 3 ans

Mandat de chaque membre : 6 ans.

Jusqu'en 94, la désignation des membres se faisait par tirage au sort = système trop lourd. Depuis, on attend les modalités de l'ex.

c. Compétence régionale

Il y a 24 régions. Certaines régions ont plusieurs comités (ex en Rhône-Alpes : 3 sièges à Lyon, Grenoble, St-Etienne), d'autres n'ont qu'un comité. L'investigateur principal ne peut soumettre sa recherche qu'à un comité de sa région.

Il existe en France un Comité agréé défense nationale pour les recherches à caractère secret défense militaire.
(ex du modafinil pendant la guerre du Golfe)

d. Membres des comités et secret

Le protocole doit être tenu au secret professionnel.

e. Indépendance des membres

Si un des membres est dépendant vis-à-vis du protocole, c'est le suppléant qui participe au débat.

6.2 Fonctionnement des comités

- 1 Bureau :
 - 1 président
 - 1 vice président
 - 1 secrétaire
 - 1 trésorier

Par le président et le vice président, on prendra un médecin et un non médecin (30% des présidents des CCPPRB sont pharmaciens).

- Le règlement intérieur : le fonctionnement des membres est gratuit. Cependant, il y a des indemnités pour les déplacements, les rapports.
- Le quorum
- Accusé de réception par rapport à la réception du protocole pour éviter que les avis des Commissions durent. À partir de là, le Comité a 5 semaines pour rendre un avis favorable ou défavorable. Il a le droit de demander des précisions ou modifications sur le protocole, et au retour du protocole, il a 30 jours pour se décider (→ 2 réunions par mois pour tenir la cadence).
- Un ou plusieurs rapporteurs, par exemple, un rapporteur scientifique, un rapporteur éthique - Si la spécialisation n'est pas représentée au sein du Comité, on peut prendre un spécialiste extérieur qui est rémunéré.
- Les votes (déjà évoqué)
- Les avis : favorable ou défavorable.

6.3 Les obligations du promoteur (déjà évoqué)

7 - Les recherches sans BID

Elles sont réglementées par les articles L 209-14 à 209-18 et R 2021 à R 2028) qui précisent dans quelles conditions on peut participer.

7.1 Examen médical

Par les personnes se livrant à la recherche, il faut :

- le volontariat
- le consentement libre et éclairé
- relevé du régime de la S.S
- avoir un examen médical complet avant de participer.

7.2 Possibilité d'une indemnisation

7.3 Limitation de participation

- Limite l'indemnité à 25 000 F/an ce qui correspond à un maximum de 7 essais par.
- Il faut être inscrit sur un fichier national
- Délai de "wash out" : de 2 mois voire plus, entre lesquels on ne peut pas participer à une recherche.

7.4 Agrément des lieux

Les conditions d'agrément sont précisées par la loi. Les recherches doivent avoir lieu dans un hôpital, avec un service de réanimation. Pour la recherche sur le médicament, obligation de la présence d'un pharmacologue.

8. Aspects pharmaceutiques de la loi (L 564, L 577 ter, L 605)

8.1 Inspection

L'inspection des essais thérapeutiques se fait par l'agence du médicament ou par l'agence nationale de la santé si l'essai n'a pas trait au médicament.

8.2 Dispensation

La loi impose que la dispensation des produits soit faite par les pharmaciens - Or, jusqu'à la loi Huriet, personne

ne dispensait les médicaments

C'est le pharmacien d'hôpital qui a la totalité du dossier du protocole et qui assure la dispensation.

8.3 Les surcoûts

Pris en compte par le promoteur.

9. Les difficultés rencontrées dans l'application de la loi

Cette loi a d'abord été faite par le médicament; on a trop pensé au médicament, il faudra revenir dessus.

Certaines recherches épidémiologiques nécessitent des prises de sang sans BIOD : ne peuvent être réalisées même s'il y a un intérêt scientifique.

Problème de la preuve : Comment se retire-t-on de l'échec ?

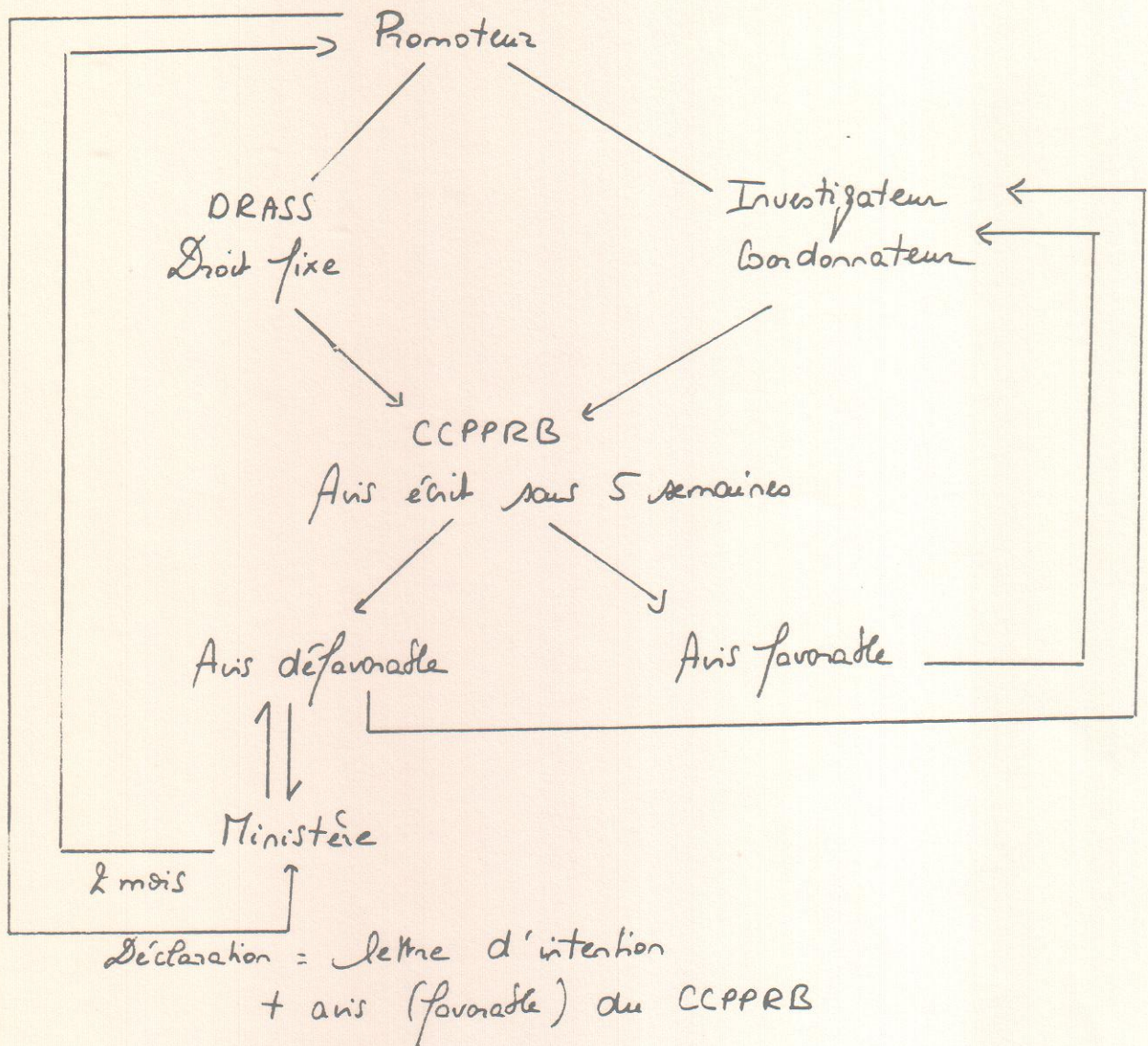
La puissance économique des industriels est souvent insuffisante.

10. Conclusion

Il y a eu avec cette loi 2 évolutions avancées : une moralisation des essais thérapeutiques et une augmentation de la qualité du protocole grâce au jugement donné par le CCPPRB.

D'autre part, il y a eu complètement de 2 idées juridiques :

- la réalisation d'essais chez l'homme sain (sans BIOD)
- le produit en essai, jusque là, n'avait pas de statut juridique - Aujourd'hui, ce sont des
 - médicaments sous ANM
 - médicaments sous ATU
 - préparations hospitalières et magistralles faites dans le cadre des BPF et en liaison avec la pharmacopée
 - médicaments en essai thérapeutique.



- Pour les effets indésirables graves, le promoteur doit informer le CCPPRB et le ministre; seul le ministre peut arrêter l'essai.
- Répartition dans le temps:
 - . Rédaction du protocole: 3 mois
 - . CCPPRB: au moins 5 semaines, en moyenne: 2 mois
 - . Déclaration d'intention et mise en place de l'essai = 6 semaines
 - . Recrutement des patients et traitement: 1 an ou 1 an 1/2
 - . Clôture et bilan de l'essai: 6 mois
 - . Exploitation des données, rapports: 2,5 ans.

Ronéo V - Officine
Action sanitaire et sociale - Hygiène
Intervenant :D.GOULLET

Lundi 27 janvier
14h-16h

FAYE Laurence
MOLINA Sylvie

LA STERILISATION

La Stérilisation

Le cours est déjà paru dans la Ronéo (pages 14 à 46), complété par les fiches de stérilisation de la revue Hygiène (p. 47 à 110) qui sont disponibles à l'Amicale sous forme polys.

Le cours étant traité uniquement avec des diapos, M. Gallet a pensé que ce qu'il fallait savoir se résumait aux IDEES GENERALES des fiches ; les diapos illustraient simplement les fiches.

Voici les quelques notes que nous avons réussies à prendre malgré la vitesse accélérée dans le défilement des diapositives.

L'article date de 1990

* Histoire de la stérilisation hospitalière

Autrefois, on ne pensait pas que les maladies infectieuses étaient transmissibles. Sous le règne de Louis XIV, les maladies nosocomiales représentaient 100% des maladies infectieuses.

Pasteur fut le premier à trouver que ces maladies infectieuses étaient dues à des microbes qui se transmettent d'un malade à l'autre.

La stérilisation et la désinfection du matériel médico-chirurgical participent à la lutte contre les infections en empêchant les objets de jouer leur rôle de réservoir.

C'est un apéritif de la Champagne qui a découvert la stérilisation : Nicolas Appert - Il a inventé l'appertisation car a été le 1^{er} à faire des "conserves".

En 1886, un disciple de Pasteur : Chamberland, a mis au point l'autoclave.

La stérilisation est plus qu'un art : c'est une science. Elle fait appel à des phénomènes et à des procédés mesurables et reproductibles.

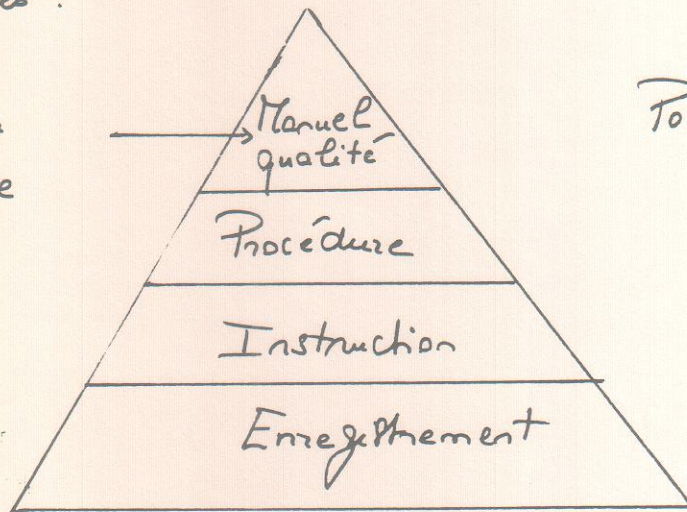
* L'absence qualité

c'est " écrire ce que l'on veut faire
faire ce que l'on a écrit
écrire ce que l'on a fait "

B. LOUPRE

Pour la stérilisation, il existe des "bonnes pratiques de stérilisation" qui sont réunies dans un fascicule avec 18 principes.

Rédigé par
le chef de
service



Politique

Organisation

Technique

* Définitions

- la désinfection : opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables supportés par les milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés.

Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes et/ou virus présents au moment de l'opération.

- la stérilisation : procédés visant à rendre stérile la charge à stériliser.

- Stérile : pour qu'un dispositif médical puisse être étiqueté "stérile", la probabilité théorique qu'un micro-organisme viable soit présent sur un dispositif doit être égale ou inférieure à 1 sur 10^6 .

Si on part de 10^6 spores, on a 1 chance sur 1 million de retrouver 1 micro-organisme après la stérilisation.

Avec la désinfection, si on part de 1 million de spores, en utilisant un désinfectant chimique, la quantité de spores retrouvées sera de $\frac{10^6}{10^5} = 10$.

On stérilise ou on désinfecte en fonction de la thermolabilité des objets.

* La responsabilité

D'après le Code de déontologie du 6 septembre 95 :
 "Le médecin doit notamment veiller à la stérilisation et à la décontamination des dispositifs médicaux qu'il utilise, et à l'élimination des déchets médicaux selon les procédures réglementaires".

	Obligation de résultats	Obligation de moyens
Pharmacien	Délivrer un objet stérile	Suivre les prescriptions de la pharmacopée
Médecin	Ne pas provoquer d'infection chez le malade	Utiliser un dispositif médical Critique ou Semi-Critique stérile.

Loi du 8 décembre 1992: "la pharmacie d'usage intérieur est notamment chargée d'assurer, dans le respect des règles, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L512, ainsi que des matériels médicaux stériles".

* Le microbe

Micobactéries posent des problèmes en stérilisation: ce ne sont pas des formes végétatives (spores) mais des formes de résistance.

Ex: *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* ...
On est obligé de dépasser 130°C par les tuers.

Parmi les champignons: *Candida* et *Aspergillus* ne posent pas de problèmes.

De même pour les virus.

Pour les P.R.I.O.N.S., le régime est inconnu.

Ce sont soit des protéines: on ne peut pas faire
des morceaux de virus lâchés dans les protéines.
Dans le cas des protéines, on est ennuyé par le mode de transmission, de production. A sec, on ne peut pas les détruire. En milieu humide, on utilise l'inactivation chimique ou des procédés physiques.

* 2 types de risques:

- l'acte chirurgical: s'il touche le SN
 - le malade: un certain nombre de personnes sont susceptibles de présenter la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- Ce sont des cas sporadiques: enfants ayant reçu la BtH,



Personnes dont un membre de la famille est mort de cette maladie (pas toujours bien diagnostiquée), personnes ayant eu un contact avec la dure-mère (dans les pays de l'Est sur des cadavres...)

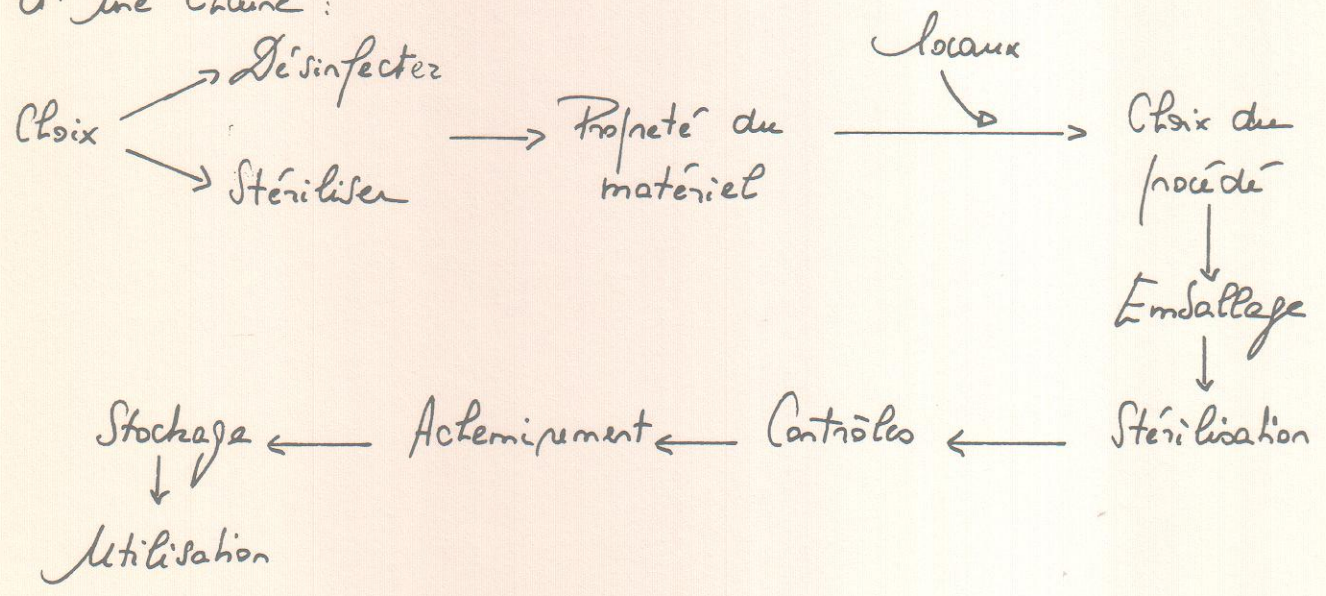
On applique 2 mesures de décontamination au 1 seul :

- si on a affaire avec une personne particulièrement à risque : soude et javel, autoclave à 134°C pendant 18 minutes.
- si la personne n'est pas particulièrement à risque, on utilise les procédés classiques de stérilisation.

On doit détruire par incinération tous les objets ayant été en contact avec le malade. Même brûlés, même enfouis sous la terre, même stérilisés, ils restent infectieux et suspects.

* Différents maillons

C'est un acte cohérent. La stérilisation est le maillon d'une chaîne :



- 1^{er} maillon : objets stériles ou pas stériles ? La classification de Spaulding dit que les objets destinés à être dans le

Corps doivent être stériles - Par exemple, un objet en contact avec une peau lésée doit être stérile - Sur une peau saine, il doit être propre.

- 2nd maillon : la décontamination = en immergeant dans un liquide détergent et désinfectant les objets contaminés par la maladie de Creutzfeldt-Jakob. On utilise de la poudre ou de la javel selon la catégorie de matériel.

Autre possibilité pour diminuer au maximum la contamination microbienne : passer l'objet dans une machine à laver.

Donc le traitement avant stérilisation consiste à :

- une décontamination chimique
- l'utilisation de machines à laver et à désinfecter.

- Le nettoyage : non manuel car pollue l'atmosphère

- Séchage du matériel

- Vérifier la propreté de ce qui est soumis à la stérilisation

- L'emballage décrit à la pharmacopée française - Il y a un protecteur individuel de stérilité : le sachet.

L'emballage doit être imperméable aux microorganismes. Mais il faut que la vapeur diffuse (effet hydrolytique qui permet de tuer le micro-organisme).

Important : notion de date de péremption sur la stérilisation.

Pour un ATB, passée la date de péremption, il peut devenir inefficace ou toxique. Pour les dispositifs médicaux, on estime que si l'emballage est bon, s'il n'y a pas de germes à l'intérieur, si la conservation se fait dans de bonnes conditions, on peut aller jusqu'à 5 ans.

En France, il existe un système de notation par points =

selon la qualité de l'emballage, du pré-emballage ...

* La stérilisation elle-même

- par les radiations : excitation, déionisation →
Création de radicaux libres qui ont un effet létal.

- par la chaleur

En fonction de la quantité de chaleur délivrée, on calcule la probabilité que le produit soit stérile au pas. (quand il ne s'agit pas de PRIONS mais de spores bactériennes).

- par les gaz ---

Certains procédés de stérilisation n'existent plus :

- le flambage (stériliser les plateaux)

- la tyndallisation : on se débarrasse des
germes sous forme végétative

- l'ébullition : insuffisante - Il faut dépasser
110°C pour détruire les spores.

- la stérilisation par Appertisation, pour les
légumes contaminés par le sol - Tout ce qui est cueilli dans
la journée doit être stérilisé (lavage, conditionnement,
fermeture, stérilisation)

Les grands procédés de stérilisation :

La stérilisation terminale

On peut appliquer 1 des procédés de stérilisation suivants :

a) la vapeur

La vapeur saturée est recommandée (15 minutes à 121°C).
Elle permet d'obtenir un niveau d'absence de stérilité.

Dans un autoclave, contenant une chambre de stérilisation, un générateur, la vapeur peut être réguler à une température et une pression rigoureusement définies.

La durée de vie des stérilisateur est très courte : 10 à 15 ans (si la pression est de 2 bars, la force qui s'exerce sur la porte de l'autoclave est de 20 000 kg ! Il faut utiliser un acier costaud).

Différents cycles de stérilisation :

- pour les liquides - - -
- pour les instruments : il faut un cycle pré-traitement qui chauffe la charge, du vide pour éliminer l'air, un plateau thermique, chasser la vapeur et faire un vide. Phase de séchage complémentaires
- pour les liquides : refroidissement naturel car risque d'explosion.

En phase normale : vide pour éliminer l'air, plateau thermique, refroidissement naturel = pulvériser de l'eau sur les flacons fait en maintenant de l'air dans la chambre de stérilisation.

Principe d'assurance-qualité par le contrôle de la stérilisation par la vapeur (on contrôle toutes les étapes de la stérilisation):

- la vapeur se vérifie par ses caractéristiques physiques.

Il est inutile de faire de la bactériologie dans les autoclaves.

La validation selon la loi permet de valider les procédés de stérilisation = la qualification opérationnelle = mesurer la température à l'extérieur et à l'intérieur de la charge.

→ De nouvelles sondes sont sorties et permettent de fonctionner sans fil. Quand le procédé est validé, on

a plus qu'à valider les cycles - Les sondes prennent la température toutes les 2 secondes de telle heure à telle heure → on obtient un profil de température à l'intérieur de la charge.

- Test de Bouinick
- Lecture du diagramme d'enregistrement : on vérifie le temps du plateau thermique, son aspect.
- Répertoriation dans le cahier des résultats - Le cahier de maintenance est obligatoire (les ingénieurs des mines vérifient si l'autoclave est fonctionnel)

b) Le chaleur sèche

- Reconnue par la pharmacopée européenne
- Valeur stérilisatrice de référence : 172°C pendant 2 h
- Il faut une ventilation forcée.
- Problème de l'air : c'est un excellent isolant de la chaleur.
- Contrôles : utilisation de tubes intégrateurs : preuve que l'objet est stérile.
- Très utilisée en milieu industriel, dans les fours à chaleur sèche.

c) les gaz

- A basse température (de nombreuses matières plastiques ne supportent pas la chaleur)
- A n'utiliser qu'en dernier recours
- Il faut une désorption : éliminer les gaz stockés dans les matières plastiques.
- Il existe une législation en France : l'oxyde d'éthylène est classé en C1 = cancérigène.

Concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail (ce tableau ne se trouve pas dans les fiches)

	VDE	VLE	Classification
Aldéhyde formique	0,5 ppm	1 ppm	C3
Oxyde d'éthylène	1 ppm	5 ppm	C2

- Les problèmes actuels de l'oxyde d'éthylène : (Sarni en Allemagne)

1. Cancérogénicité (groupe 1)

2. Mélange à des fiérons dans les installations

hospitalières

3. La quantité d'oxyde d'éthylène dans les matériaux est limitée par une loi d'un malade

4. Inefficacité vis à vis des PRIONS (aucun procédé efficace, seule la vapeur marche en feu)

5. On devrait valider les cycles comme pour la vapeur

6. Validation mal faite en milieu hospitalier.

Ce procédé ne va pas disparaître en milieu industriel - Il est très limité en milieu hospitalier.

Le formaldéhyde :

gaz qui se forme quand on chauffe une solution de formol.

Il ne faut pas que ce gaz, envoyé dans une enceinte, polymérise.

Cris installations fonctionnent seulement en France.

Les contrôles sont difficiles à faire.

Jay en C3 = pas dans les concéntrés certains.
On n'a pas besoin de détecteur : le jay est très mauvais.

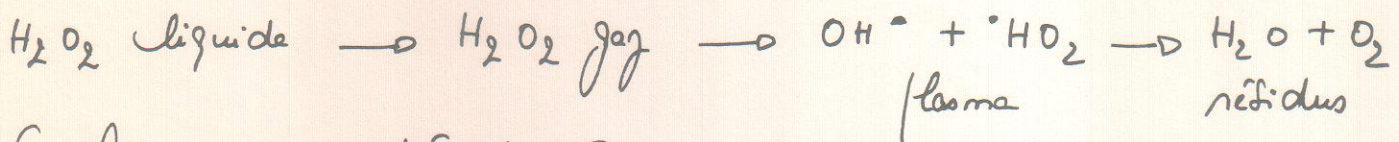
Ne se dissout pas dans les matières plastiques → pas besoin de ventiler pour l'éliminer.

* Les procédés d'aseptisation

Par les objets thermo-résistants, c'est la vapeur
" " thermo-sensibles, utilisation de la basse température :

- Oxyde d'éthylène mais très dangereux
- Formol : abandonné
- Procédés nouveaux

↳ STERRAD ^R : stérilisation par état
plasmahque = créer un état plasmahque entre 2 électrodes.



On fait un vide très fort

• Puis phase de diffusion de H_2O_2

• Puis vide → création de l'état plasmahque

• Retour à la Patm.

Mais les limitations sont considérables : pas de papier, pas de cellulose, pas d'humidité (très difficile à obtenir).

Procédé court : 45 minutes

Commence à s'introduire dans les hôpitaux français.

↳ HERSWEIT PLAZLYTE

En cours d'expérimentation

H_2O_2 est remplacé par une phase de diffusion d'acide peracétique - L'état plasmatique est créé par le pyrogène et O_2 .

Procédé plus rapide que le précédent.

• Par irradiation

2 types : - rayonnement ionisant γ produit par le ^{60}Co
- faisceau d' e^- accélérés.

On peut obtenir l'état stérile avec une contamination $\leq 10^{-6}$.

^{60}Co : Des sables de ^{60}Co sont dispersés dans des gaines.
Mais de nombreuses matières plastiques ne supportent pas l'irradiation
(par exemple le verre fumé est dû à l'irradiation)

• Système d'installation très lourd

• Les PRIONS ne sont pas inactivés par ces procédés.

• Facteur d'efficacité : la vitesse de passage devant la source

• Moyen remarquable de stérilisation - À l'horizon 2000, tout sera stérilisé par les rayons γ pratiquement.

2^e procédé : le rayonnement électromagnétique moléculaire

Les corpuscules sont des e^- , émises d'une source, accélérés
→ ionisation

2 installations en France (très rentabilisées)

Rapidité extraordinaire

Utilisé par beaucoup d'aliments : ne transmettent pas de radioactivité.

• Alternative à tous ces procédés : les hautes stériles

Différents procédés : - possibilité de filtration sur filtre retenant les bactéries

- Préparation aseptique



Problème : on ne peut pas obtenir une certaine qualité de ces stérilisations.

Le transport et les conditions de stockage sont stricts.
Il faut vérifier la propreté de l'emballage et des cartons.

Important : - la stérilité d'un produit n'est pas négociable
- la sécurité d'un malade n'est pas négociable.

- -- fin du cours du 27.01.97 -

Remarques : - la fin des fiches sur l'alcoolisme est à saisir et a été traitée en cours.
- les pages 59 et 60 sont à inverser
- Ci-jointe la répartition des cours d'action sanitaire et sociale, et d'hygiène. De toutes les façons, l'examen sera commun aux 2 matières (une question par chaque matière).

RONEO V officielle
Hygiène - Action Sanitaire et Sociale
cours du lundi 6 janvier 97
(qui n'a pas eu lieu mais le prof.
a fait passer ces fiches :)

Lyon Pharmaceutique
1990, 41, 6, 455-465

La Stérilisation

1^{re} partie :

Article réalisé grâce à la participation de Pharmaciens des Hôpitaux des régions Rhône-Alpes et Auvergne :
J. BARTHELEMY, M. BILLARD, J. CALOP, J. CHOPINEAU, F. ESPAGNOL, D. GOULLET, C. PRUD'HON, F. THIRY, B. VALENCE,
M. VALLINI, M.C. VEYRE
Sous la coordination de D. GOULLET*
Cet article sera publié en 3 parties dans le Lyon Pharmaceutique.

PLAN

- I. INTRODUCTION (D. Goulet)
- II. LES OPERATIONS PRELIMINAIRES A LA STERILISATION (D. Goulet)
LE CONDITIONNEMENT (B. Valence, M. Vallini, J. Calop)
- III. PROCEDES PERMETTANT DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DEFINITIF
 1. La stérilisation par la chaleur (B. Valence, J. Calop)
 - La vapeur
 - La chaleur sèche
 2. La stérilisation par les gaz
 - L'oxyde d'éthylène (M. Billard, F. Thiry, F. Espagnol, J. Chopineau, J. Barthelemy)
 - Le formaldéhyde (M.C. Veyre)
 3. La stérilisation par les rayonnements ionisants (D. Goulet)
 - Le rayonnement gamma
 - Les faisceaux d'électrons accélérés
- IV. PROCEDES NE PERMETTANT PAS DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DEFINITIF
 1. La filtration stérilisante (D. Goulet)
 2. La préparation dans des conditions aseptiques (D. Goulet)
- V. LES CONTROLES DE LA STERILISATION (C. Prud'hon, D. Goulet)
- VI. CONCLUSION (D. Goulet)

* Service Pharmaceutique, Hôpital Edouard Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03.

Pour les tirés à part adresser les demandes à D. GOULLET.

I. INTRODUCTION

1. Définitions

- Stérilisation : mise en œuvre d'un ensemble de méthodes et de moyens visant à éliminer (destruction) tous les micro-organismes, vivants de quelque nature et sous quelque forme que ce soit, portés par un objet parfaitement nettoyé. Les procédés et les précautions à prendre doivent être tels qu'un niveau théorique de contamination correspondant au plus à un micro-organisme vivant par 10^6 unités soumises à la stérilisation soit atteint dans le produit fini.

- Etat stérile : défini par l'absence de micro-organismes vivants. En pratique, les procédés et les précautions doivent être tels que la probabilité d'avoir une unité non stérile soit inférieure à 10^{-6} .

La stérilité n'est possible que dans le cadre de la protection de cet état : la stérilité est un état éphémère.

2. Nécessité de stériliser

Stériliser est une nécessité pour éviter d'introduire des germes (pathogènes ou non) dans l'organisme par :

2.1. Le matériel

- utilisé au cours d'interventions chirurgicales (instruments, lingerie opératoire) ;

- restant en place après une intervention chirurgicale (drains, prothèses) ;

- qui servira à protéger la plaie (pansements) ;

- utilisé au cours d'actes non chirurgicaux (sondage vésical) ;

- utilisé pour des malades particulièrement sensibles à l'infection (immuno-déprimés, greffés, brûlés, prématurés).

2.2. Les solutés et les médicaments administrés par voie parentérale

2.3. La voie entérale : nourriture des immuno-déprimés, conserverie (appertisation).

3. Place de la stérilisation dans l'hygiène hospitalière

La stérilisation est l'un des aspects de l'hygiène hospitalière ; elles sont rigoureusement indissociables : on ne conçoit pas l'utilisation de matériel stérile dans de mauvaises conditions d'asepsie ou de propreté générale. Réciproquement, l'hygiène hospitalière ne peut se passer de la stérilisation.

4. Etapes historiques de la stérilisation

4.1. Découverte du monde des microbes et de leur (éventuel) rôle pathogène

- XVIII^e siècle : découverte de micro-organismes grâce à l'invention du microscope, par LEEUWENHOEK.
- 1745 : NEEDHAM (Angleterre) met en évidence le rôle du feu sur la conservation des matières organiques.
- 1787 : SPALLANZANI introduit la notion de germe non spontané.
- 1846 : Ignaz SEMMELWEIS (Hongrois) découvre le rôle des infections manuportées, et inaugure l'ère de l'hygiène hospitalière.

4.2. Découverte de la stérilisation des aliments

- 1795 : Nicolas APPERT, confiseur parisien, découvre « l'art de conserver pendant plusieurs années toutes les substances animales et végétales ». L'application de sa méthode, l'appertisation, débouche rapidement sur le stade industriel de la conserverie.
- 1851 : Raymond CHEVALLIER-APPERT met au point l'autoclave. REGNAULT met au point la plupart des instruments de physique destinés à mesurer les caractéristiques de la vapeur d'eau.

4.3. Les bases scientifiques de la stérilisation

- 1857 à 1880 : PASTEUR met un point final à la croyance en la génération spontanée. Il jette les bases et développe la microbiologie moderne, et fait progresser à grands pas les notions de stérilisation.
- 1865 : Joseph LISTER, chirurgien écossais, met à profit les découvertes de PASTEUR et crée la méthode chirurgicale antiseptique.

5. Principes généraux

La stérilisation est un acte cohérent ; c'est le maillon d'une chaîne contribuant à atteindre avec un maximum de probabilité l'état stérile (figure 1).

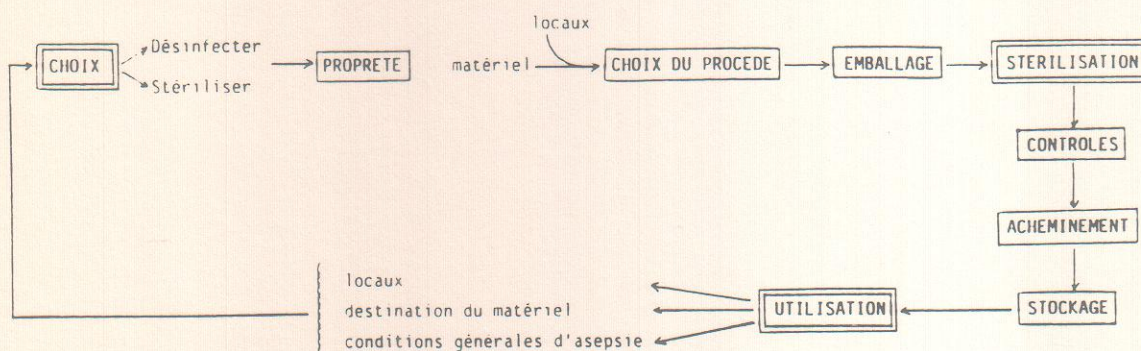


Figure 1

La stérilisation est le maillon d'une chaîne contribuant à atteindre l'état stérile.

6. Méthodes de stérilisation

Décrites à la Pharmacopée Européenne et à la Pharmacopée Française (X^e).

La stérilisation par la vapeur d'eau est le procédé de stérilisation recommandé.

Mais, comme tous les produits ne peuvent subir l'action de la chaleur sans être endommagés, d'autres procédés sont décrits selon les produits à stériliser, qu'elle distingue en deux classes :

6.1. Produits qui peuvent être stérilisés dans leur conditionnement définitif :

- la stérilisation par la vapeur d'eau ;
- la stérilisation par la chaleur sèche ;
- la stérilisation par irradiation ;
- la stérilisation par les gaz.

6.2. Produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif :

- la filtration sur filtres retenant les bactéries ;
- la préparation dans des conditions aseptiques.

7. Autres procédés de « stérilisation » autrefois utilisés, mais non retenus actuellement

7.1. Flambage

Désinfection à la flamme d'un bec bunsen ou d'une lampe à alcool (petits instruments), alcools ou acétone enflammés pour les instruments plus gros (mortiers, plateaux) : procédé peu fiable, à abandonner si les instruments ne sont pas chauffés au rouge.

7.2. Ebullition de l'eau

L'eau portée à 100°C ne détruit que les formes végétatives des bactéries, elle est dépourvue d'action sur les spores.

De plus l'eau en ébullition se répartit mal sur certaines surfaces des instruments (cavités).

Procédé peu fiable, à abandonner.

7.3. Tyndallisation

L'opération décrite par TYNDALL (1850), met en œuvre trois périodes successives de chauffage que séparent des intervalles de 24 heures. L'action d'une température de 60 à 70°C pendant un temps déterminé (30 minutes à 1 heure) détruit les formes végétatives des bactéries mais respecte les spores dont la germination, pendant les intervalles libres, libérerait les formes végétatives qui seraient secondairement détruites au cours des

temps successifs de chauffage. Cette hypothèse n'a pu être vérifiée, il a été également préconisé un chauffage pendant un temps suffisamment long (3 heures ou plus).

Procédé peu efficace et peu fiable, réservé aux produits exceptionnellement sensibles, à abandonner.

II. LES OPERATIONS PRELIMINAIRES A LA STÉRILISATION

1. Propreté du matériel à stériliser

1.1. Principe

- « On ne stérilise bien que ce qui est propre ».
- Lorsque le matériel vient d'être utilisé, donc souillé de sang, mucus, ou pus, on aura tout intérêt, afin de stopper la prolifération microbienne et de faciliter les opérations de nettoyage, à le faire tremper sur place dans un bac contenant une solution qui est à la fois détergente et désinfectante ; des solutions toutes prêtes existent dans le commerce. Elles permettent d'attendre dans de bonnes conditions les opérations de nettoyage, et/ou d'acheminer le matériel à stériliser à la Stérilisation Centrale.

1.2. Procédés de nettoyage

- Nettoyage manuel, à la brosse douce, avec le même liquide que celui décrit précédemment, ou encore un détergent pur.
- Nettoyage par ultrasons : les ultrasons décollent bien les saletés adhérant aux instruments, mais peuvent les altérer par vibrations ou frottements.
- Nettoyage par machine à laver :
 - * type machine à laver la vaisselle, programmable,
 - * à tambour horizontal.
- Nettoyage dans tunnel de lavage.

1.3. Séchage du matériel

- Les cavités et les canaux des instruments doivent être séchés au moyen d'un courant d'air, d'azote.

1.4. Lubrification du matériel

Pour certains types de matériel chirurgical, il est parfois nécessaire de procéder à une lubrification, ce qui facilitera le glissement des parties mobiles.

2. Vérification du matériel à stériliser

Les objets à stériliser doivent être en bon état.

- Pour ne pas augmenter les risques de mauvaise stérilisation (rouille emprisonnant les bactéries).
- Pour pouvoir être utilisables après stérilisation.

Vérifier :

- Textiles : l'absence de trous, déchirures, particules, taches indélébiles.
- Instruments : piquant, tranchant, déformation, rouille...
- Caoutchouc : vieillissement non avancé, gonflement symétrique du ballonnet d'une sonde.

3. Le conditionnement

3.1. Introduction

L'état stérile est un état éphémère : la stérilité d'un objet ne peut se concevoir que dans le cadre de la protection de cet

état : c'est un des rôles du conditionnement d'assurer le maintien de la stérilité obtenue par l'opération de stérilisation.

Le conditionnement concerne :

- d'une part les médicaments stériles qui seront :
 - * soit stérilisés dans le conditionnement définitif réalisé en
 - verre pour les flacons, les ampoules ;
 - polychlorure de vinyle plastifié pour les flacons ou les poches souples de solutes ;
 - * soit préparés de façon aseptique et repartis dans un conditionnement préalablement stérilisé, qui sera surtout :
 - du verre (flacons d'antibiotiques, seringues pré-remplies) ;
 - du polyéthylène (certains collyres) ;
 - du polychlorure de vinyle plastifié ;
 - de l'EVA (éthyl-vinyl-acétate) pour les poches de nutrition parentérale ;
 - du silicone ;
 - ou une autre matière plastique reconnue compatible et inerte vis-à-vis du contenu.

Ces matériaux doivent répondre aux normes de la Pharmacopée :

- d'autre part le matériel (à usage unique ou réutilisable) conditionné avant stérilisation.

Nous verrons plus en détail ces différentes possibilités de conditionnement.

La Pharmacopée définit les qualités que doit posséder le conditionnement du matériel à stériliser (15) :

- maintenir avant stérilisation le niveau minimum de contamination initiale obtenu par le nettoyage ;
- permettre le contact avec l'agent stérilisant : le choix de l'emballage dépendra donc du mode de stérilisation envisagée ;
- assurer le maintien de la stérilité jusqu'au moment de l'utilisation ;
- participer au maintien de l'intégrité des caractéristiques organoleptiques, physiques, chimiques et mécaniques du matériel ;
- permettre l'extraction et l'utilisation de ce matériel dans des conditions aseptiques.

Pour parvenir à ce résultat, la Pharmacopée Française précise qu'il est indispensable d'envisager, au minimum :

- un protecteur individuel de stérilité ;
- un emballage de protection, dont elle donne les définitions :

Le protecteur individuel de stérilité constitue la barrière imperméable aux micro-organismes qui sépare la zone intérieure stérile contenant l'objet (ou l'ensemble cohérent d'objets) de la zone extérieure. Le protecteur doit être conçu de telle façon qu'il permette l'extraction et l'utilisation de l'objet (ou de l'ensemble cohérent d'objets) stérile dans les conditions rendues nécessaires par l'acte médical auquel il est destiné.

L'unité d'emploi est constituée par l'objet stérile (ou l'ensemble cohérent d'objets) pourvu de son protecteur individuel de stérilité.

L'emballage de protection assure une protection mécanique à l'unité d'emploi. De ce fait, il participe au maintien des caractéristiques organoleptiques, physiques, chimiques, mécaniques et de stérilité jusqu'à l'utilisation de l'objet.

L'unité protégée est constituée d'une ou plusieurs unités d'emploi présentées sous un même emballage de protection. Le nombre d'unités d'emploi comprises dans une unité protégée est fonction de la nature des objets et de leur destination, du nombre d'objets à utiliser dans un même lieu en un laps de temps déterminé. Une unité protégée ouverte ne doit pas être manutentionnée et son contenu doit être utilisé dans un délai aussi bref que possible.

La Pharmacopée définit aussi :

- les règles d'étiquetage de ces unités ;
- les critères de choix pour le protecteur individuel de stérilité ;
- l'emballage de protection en fonction des caractéristiques, de la dimension, des conditions d'emploi de l'objet et du mode de stérilisation.

A l'hôpital, le choix du mode de conditionnement sera lié à :

- la conception des circuits. Ainsi, l'utilisation de tambours métalliques peut être envisagée pour un bloc opératoire équipé de son propre autoclave et stérilisant son matériel pour l'usage immédiat. Cet usage sera à proscrire dès lors qu'aura lieu un transport vers le lieu d'utilisation ;
- l'existence d'un service de stérilisation centralisée, souhaitable pour une mise en œuvre rationnelle, et un contrôle des opérations de stérilisation et un minimum de stockage de matériel. Il y aura donc transfert de matériel stérile entre la stérilisation centrale et les services utilisateurs. Deux grands types de matériaux de conditionnement, réutilisables ou non sont à distinguer.

3.2. Matériaux réutilisables

3.2.1. Pour la stérilisation par la vapeur d'eau

a - Les tambours métalliques à eclisses : autrefois très utilisés, ils devraient peu à peu disparaître de l'arsenal hospitalier en raison de leurs inconvénients :

- Seule l'ouverture des eclisses permet le passage de l'agent stérilisant et il est nécessaire de les fermer dès l'ouverture de la porte du stérilisateur pour éviter la recontamination du contenu.
- Système de fermeture (baionnette ou charnières sans joint d'étanchéité).
- Absence de filtres.
- Utilisation de matériaux facilement déformables (laiton chromé, aluminium).
- L'ouverture accidentelle des eclisses pendant le transport ne peut être vérifiée.

La durée de conservation de la stérilité dans un tambour est très faible, 24 à 48 heures selon certains auteurs (9), et uniquement si le tambour est en bon état et non cabossé.

Ces tambours ne constituent donc pas une réelle barrière microbiologique.

b - Les conteneurs métalliques sont apparus il y a une quinzaine d'années sur le marché et ont été bien développés en Allemagne en particulier, où une norme (DIN 58.952) fixe leurs caractéristiques. En France, la norme AFNOR NFS90332 les définit (1, 2). L'AFNOR définit les conteneurs métalliques comme « un moyen de conditionnement rigide et réutilisable, par lequel les produits stérilisables à la vapeur peuvent être transportés, stérilisés et conservés de façon stérile. Le conteneur doit permettre l'extraction et l'utilisation aseptique du matériel. Il constitue donc une barrière mécanique et bactériologique ».

• **Principe** : pour permettre le bon déroulement du processus de stérilisation, puis la conservation de la stérilité, les conteneurs sont équipés de filtres ou de soupapes constituant des zones de passage obliges pour la vapeur. En dehors de ces zones le conteneur doit être parfaitement étanche à l'air et à la vapeur en particulier au niveau des joints de couvercle, fermetures, porte-filtres, poignées...

• Matériaux :

- l'aluminium : qualités de légèreté et de bonne conduction thermique, assurant un meilleur séchage du contenu (en particulier charge d'instruments). Mais peut poser des problèmes de corrosion, qui en pratique n'ont jamais été observés (8) ;
- l'acier inoxydable : meilleure résistance mécanique. Nettoyage et désinfection réalisables dans des machines automatiques. Mais moins bonne conduction de la chaleur, ce qui peut entraîner des problèmes de condensation pour des charges d'instruments. Poids : handicap pour la manutention, lors de la stérilisation des instruments (poids d'une charge moyenne d'instruments : 7 kg).

• **Description** : le conteneur métallique est constitué :

- d'un fond en général non perforé (gamme variée de dimensions standard) ;
- d'un couvercle, ajusté hermétiquement sur le fond par un joint. Il porte le dispositif permettant le passage de la vapeur d'eau et qui peut être :

• une soupape (20) (conteneurs Wagner), fonctionnant en pression et en dépression pour permettre l'évacuation de l'air puis l'admission de la vapeur et enfin le séchage final.

Avantage : entretien minime. Inconvénient : l'éventuel dysfonctionnement de la soupape entraînant la non-stérilité du contenu ne peut être vérifié :

• un filtre (5, 13, 18) : en tissu polyester à usage multiple (3 mois d'utilisation ou 200 stérilisations), ou en papier crêpe à usage unique conforme aux normes de la Pharmacopée. Toute l'efficacité des filtres est liée à leur système de fixation qui doit permettre un changement rapide, aisé et sûr (conteneurs Aesculap, CACMF, Martin, Sanortho) ;

• le couvercle des conteneurs est en général double par un dispositif métallique :

- assurant la protection du filtre contre d'éventuelles projections de liquides ou des perforations mécaniques lors du transport ;
- permettant le passage de la vapeur ;
- permettant de superposer les conteneurs lors du stockage ;
- permettant de désinfecter sans risque pour le filtre. L'extérieur du conteneur avant l'entrée dans le bloc opératoire.

Le couvercle peut être muni d'un système de verrouillage ou d'un emplacement pour la pose de ruban adhésif témoin, constituant un sceau de stérilité, rompu par l'ouverture du couvercle. Un porte étiquette permet d'identifier le contenu.

• Disposition des objets à l'intérieur des conteneurs :

- Linge : de préférence verticalement.
- Instruments : sur des plateaux métalliques grillagés ou perforés, permettant un rangement adapté à chaque type d'intervention.

Un champ de tissu sera utilisé pour isoler les plateaux des parois du conteneur et replié en accordéon sur le dessus de la charge. Il permet :

- d'une part d'absorber d'éventuelles condensations ;
- d'autre part, déployé lors de l'utilisation, d'isoler de façon stérile les parois extérieures du conteneur pour extraire de manière aseptique le matériel stérile.

• Intérêt :

- Solution intéressante pour le problème de l'emballage de protection.
- Protection de la stérilité : de nombreuses études bactériologiques ont montré (6, 10, 19) que la conservation de la stérilité était maintenue pendant au moins 3 mois, quel que soit le type de conteneur, dans des conditions normales d'utilisation. Cependant les premiers résultats expérimentaux basés sur la contamination extérieure des conteneurs soumis à une certaine dépression, même très faible ou à une ventilation (7, 10) semblent montrer que l'efficacité de barrière bactériologique diminue alors de façon sensible. Les risques de contamination du matériel à l'intérieur des conteneurs sont donc beaucoup plus importants juste à la sortie de l'autoclave, pendant le refroidissement, que pendant le stockage.
- Economie : les conteneurs représentent un investissement important (2 500 à 3 000 F selon les dimensions). L'amortissement du conteneur sera réalisé en 2 à 3 ans selon la fréquence de l'utilisation (une moyenne de 250 à 300 stérilisations par an devrait être réalisée pour assurer la rentabilité de l'investissement).

Les conteneurs présentent essentiellement un intérêt pour la stérilisation du matériel de bloc opératoire (linge et instruments), mais moins d'intérêt pour la stérilisation d'instruments complémentaires ou plateaux de soins pour les unités de soins. Ils peuvent donc constituer une fraction (2/3 environ) du matériel de conditionnement d'une stérilisation centrale.

3.2.2. Pour la stérilisation par la chaleur sèche

- On utilise des boîtes métalliques en inox, acier chrome, ou aluminium.

- Cependant toutes présentent des inconvénients, en particulier sur le plan de la protection de l'état stérile : elles ne sont en général pas parfaitement jointives. L'air doit pouvoir s'en échapper (dilatation pendant le chauffage) mais à l'inverse l'air qui rentre lors du refroidissement bien que celui-ci soit beaucoup moins brutal que pour la stérilisation par la vapeur d'eau, peut être source de contamination.

- Le ruban adhésif fermant la boîte apporte une solution partielle à ce problème et sert en même temps de témoin de passage.

3.3. Conditionnement à usage unique

Il occupe une place prépondérante dans la plupart des hôpitaux français (4, 8). On utilisera le papier, les plastiques seuls ou associés au papier, le non-tissé.

3.3.1. Le papier

a - *Définition* : le papier de conditionnement pour la stérilisation est constitué de fibres de cellulose blanchie de première utilisation. Il peut être imprimé ou non. La Pharmacopée précise les normes des différents papiers, en fonction du mode de stérilisation envisagée.

b - *Pour la stérilisation par la vapeur d'eau*, la Pharmacopée décrit le papier crêpe (16) et le papier de 60 g/m² type B (17).

- **Le papier crêpe** est essentiellement utilisé pour l'emballage des paquets volumineux (linge ou instruments disposés dans des paniers métalliques grillagés ou perforés).

- Fermeture à l'aide de ruban adhésif indicateur.

- Le papier crêpe doit être utilisé sous double épaisseur. On réalise en général un pliage en enveloppe permettant l'ouverture et l'extraction aseptique du paquet rentrant au bloc opératoire.

- Le double emballage en papier crêpe permet d'après la Pharmacopée de garantir la stérilité pendant un maximum de 30 jours.

- **Le papier de type B :**

- Plutôt réservé à la confection de sachets ou gaines papier-papier ou papier-plastique.

- Le papier peut être partiellement ou totalement enduit, la laque d'enduction permettant le thermoscellage.

- Selon la nature de chaque face on aura une gamme variée de sachets, rassemblés dans le tableau I.

- Les sachets à soufflets (tout papier) sont plus économiques.

- Les sachets avec une face transparente permettent le contrôle visuel du contenu, et l'emploi d'un film plastique renforce la résistance mécanique.

- En général les sachets portent des inscriptions relatives à leur utilisation et un indicateur de passage (encre virant au contact de l'agent stérilisant).

- La qualité des soudures est un point essentiel, elles doivent être :

- assez résistantes aux variations de pression subies lors du cycle de stérilisation ;

- facilement ouvertes sans faute d'asepsie et sans libération de fibres de papier.

- Les papiers type B peuvent aussi être mis en œuvre sous forme de bobine par des machines automatiques de conditionnement.

- Les principaux essais exigés par la Pharmacopée seront effectués sur le papier ayant subi le processus de stérilisation. Ces essais correspondent aux caractéristiques demandées :

- un examen visuel permet d'éliminer les plis, taches, aspects « en passoire », zones de moindre résistance ;

- **masse au mètre carré** : l'efficacité de barrière microbienne exige un grammage minimum ;

- régularité de l'épaisseur : l'homogénéité de répartition des fibres de cellulose garantit l'homogénéité des performances de filtre bactérien ;

- résistance à l'éclatement : le papier sera soumis à des variations de pression lors du cycle de stérilisation ;

- résistance à la déchirure : le stockage parfois serré et les manipulations des paquets engendrent des effets de cisaillement ;

- perméabilité à l'air : un papier destiné à la stérilisation par la vapeur d'eau doit être très perméable à l'air, mais cette exigence va à l'encontre de sa capacité de constituer une barrière aux microorganismes ;

- capillarité à l'eau : il est important qu'un papier ne soit pas mouillable à l'eau, sinon il y a relâchement des fibres et passage des germes ;

- pH : doit être voisin de la neutralité. Un papier acide utilisé pour le conditionnement d'instruments métalliques risque d'entraîner une oxydation ;

- cendres sulfuriques : le taux limite prescrit permet de s'assurer que le papier ne contient pas d'impuretés minérales ;

- azurants optiques : leur absence permet de vérifier que le papier est constitué de fibres de cellulose de première utilisation, exigées par la Pharmacopée, alors que le papier recyclé pour être blanc, nécessite l'adjonction d'azurants.

- pour les papiers enduits sur les bords ou complètement : contrôle de la régularité et du taux d'enduction : la fiabilité des soudures et la pelabilité sont liées à la qualité de l'enduction.

- pour le papier crêpe : allongement à la traction et résistance à la rupture permettent d'apprécier la résistance mécanique du papier qui sera soumis à des efforts importants de traction, pendant la confection des paquets, la stérilisation, le stockage et le transport.

c - *Pour la stérilisation par les gaz et les rayonnements ionisants*

A la Pharmacopée : papier de type A (60 ou 80 grammes/m²) : non enduits, enduits sur les bords ou totalement enduits (17).

- Ces papiers sont surtout utilisés sous forme de sachets, ou éventuellement pour la fermeture de barquettes thermoformées en matière plastique sur des chaînes de conditionnement automatique. Selon la nature des feuillets, différents types de sachets seront utilisés (voir tableau I).

- Les papiers de type A : exclusivement réservés à la stérilisation par les gaz ou les rayonnements ionisants. Différence essentielle par rapport au papier de type B : la perméabilité à l'air, beaucoup plus faible (environ 2 à 3 fois) que celle exigée des papiers pour stérilisation à la vapeur d'eau, puisque le problème de la perméabilité à l'agent stérilisant ne se pose pas (rayonnement) ou peu (la molécule d'oxyde d'éthylène, de petite taille, diffuse très bien).

- Les principaux essais exigés par la Pharmacopée : analogues à ceux des papiers de stérilisation à la vapeur d'eau, avec cependant des valeurs numériques différentes en fonction des caractéristiques demandées (en particulier perméabilité à l'air et capillarité à l'eau).

- Toutes les valeurs demandées par les monographies ne sont que des valeurs minimales. Des caractéristiques plus sévères peuvent être demandées aux fournisseurs pour certains besoins particuliers.

3.3.2. Les matières plastiques

- Elles sont en général utilisées en association avec le papier qui seul permet le passage de l'agent stérilisant (sauf pour la stérilisation par la chaleur sèche et par irradiation).

a - *Stérilisation par la vapeur d'eau* : les matières plastiques constituent :

- soit une enduction totale ou partielle d'une des faces papier des sachets. Le polypropylène qui supporte 134°C est utilisé ;

TABLEAU I

Différents types de sachets de stérilisation pouvant être utilisés à l'hôpital (d'après [4])

Nature d'un feuillet	Papier non enduit	Papier partiellement enduit	Papier enduit uniquement sur les bords	Papier totalement enduit	Film complexe		Film polyester ou polyamide
					Polyéthylène /polyester	Polypropylène /polyester	
Procédés de stérilisation							
Autoclave vapeur	Sachet à soufflet pliable ou thermosoudable par laque, non pelable			Sachet thermosoudable pelable		Sachet thermosoudable pelable transparent	
Oxyde d'éthylène		Sachet thermosoudable pelable	Sachet thermosoudable pelable	Sachet thermosoudable pelable	Sachet thermosoudable pelable transparent		
Poupinel							Sachet pliable ou thermosoudable non pelable transparent
Nature de l'autre feuillet	Papier non enduit	Papier non enduit	Papier non enduit	Papier non enduit	Papier non enduit ou papier partiellement enduit		Film polyester ou polyamide

– sur chaînes de conditionnement automatique (14) ce même complexe, présente en bobines, peut être thermoformé pour constituer le fond des barquettes qui seront ensuite operculées par un papier de type B, non enduit.

b – Stérilisation par la chaleur sèche (12) :

– Sachets de polyester ou polyamide 6-6 qui peuvent être soudés, mais uniquement avec une soudeuse par impulsions parfaitement réglée.

– Ils ne sont pas pelables et nécessitent donc une paire de ciseaux stériles lors de l'ouverture. La fermeture peut aussi être assurée par un pli ferme par du ruban indicateur. Le passage à l'étuve Poupinel affecte la transparence (brunissement) et le toucher (durcissement) du film.

c – Stérilisation par l'oxyde d'éthylène

– Comme pour la stérilisation à la vapeur d'eau, les matières plastiques seront utilisées en association avec le papier (type A). On utilise :

- du polyéthylène, seul pour l'enduction, ou bien sous forme de film complexe polyéthylène-polyester ;

- du chlorure de polyvinyle (PVC) pour le thermoformage de barquettes qui seront operculées par du papier type A.

d – Stérilisation par les rayonnements

– Le choix d'un matériau de conditionnement pour ce mode de stérilisation ne se pose en général pas à l'utilisateur hospitalier.

– Associé au papier type A, peuvent être utilisés le polyéthylène et le complexe polyéthylène-polyester.

– Sachets tout plastique, ou même le métal (aluminium, en général en complexe avec une matière plastique) car la porosité à l'agent stérilisant n'est pas nécessaire.

– Seul le PVC est exclu de ces combinaisons, car il est altéré par le rayonnement gamma.

3.3.3. Le non-tisse

a – *Définition* : « produit manufacture constitué d'un voile, d'une nappe ou d'un matelas de fibres réparties directionnellement ou au hasard, et dont la cohésion est assurée par des méthodes mécaniques et/ou chimiques, et/ou par combinaison de ces divers procédés, à l'exclusion du tissage, du tricotage, de la couture-tricotage et du feutrage traditionnel » (EDANA : Association Européenne des Fabricants de non-tisse).

Le non-tisse est un produit frontière entre textiles et papiers. Différence avec les papiers : absence de structure géométrique organisée et valeurs différentes de certaines caractéristiques physiques (volume massique et indice d'énergie à la rupture).

b – Emploi :

– peu utilisé en pratique hospitalière en général (coût élevé) bien que :

- présente d'intéressantes propriétés de barrière microbiologique.
- n'émette pas de particules.
- présente une très bonne résistance mécanique (3).

Utilisé sous forme de feuilles, pour conditionner des paquets en remplacement (ou en complément) du papier crépe.

– utilisé en milieu industriel pour le conditionnement d'objets fragiles, tranchants, ou de prothèses : un matériau particulièrement utilisé est le Tyvek (nom déposé d'un non-tisse à base de fibres de polyéthylène liées sous l'influence de la pression et de la chaleur) : pour former une face de sachets (en association avec un film transparent) ou comme opercule de blisters.

3.3.4. Emballage de protection

– Le conditionnement à usage unique joue uniquement le rôle de protecteur individuel de stérilité, alors que les conteneurs métalliques permettent de résoudre le problème du protecteur individuel de stérilité et de l'emballage de protection.

– Comme emballage de protection, et en fonction des contraintes de stockage ou de transports, on utilise surtout des boîtes en carton qui peuvent être soumises à une stérilisation par la vapeur, les gaz ou les rayonnements.

3.4. Conclusion

– Evolution depuis plusieurs années vers le conditionnement individuel de sets regroupant tout le matériel nécessaire pour un soin donné ou un type d'intervention.

– Il en résulte une augmentation très importante des quantités de matériaux de conditionnement nécessaires, qui obligent à la rationalisation des besoins pour choisir un conditionnement assurant son rôle de maintien de la stérilité pendant une période suffisante en fonction des contraintes (stockage, transport) qu'il subira.

– Mais les répercussions économiques sont considérables : une réflexion a été engagée pour adapter le conditionnement à l'utilisation (par exemple à un type d'opération) ce qui explique l'apparition de conteneurs de toutes les dimensions, présentant dans ce dernier cas un avantage économique (11).

– Il convient que les acheteurs puissent choisir un type de conditionnement adapté à chaque usage. La co-existence du conditionnement rigide, et de l'emballage papier étant souhaitable et normale par rapport aux utilisations.

IL PROCEDES PERMETTANT DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DEFINITIF

1. La sterilisation par la chaleur

- Parmi les methodes physiques de sterilisation, la sterilisation par la chaleur occupe la premiere place (14) en particulier a l'hopital, mais aussi dans l'industrie pharmaceutique pour la sterilisation des solutes medicamenteux.

- C'est en effet en milieu hospitalier, la methode la plus sure, la plus economique et qui devrait etre appliquee systematiquement aux produits thermostables.

- A cote des methodes utilisant la chaleur humide, on utilise aussi l'action de la chaleur seche, en general pratiquee dans des etuves portant le nom de leur promoteur, le Docteur POUPINEL.

1.1. Sterilisation par la vapeur

1.1.1. Principe

La sterilisation par la vapeur d'eau realise la denaturation des macromolecules bacteriennes (noyau, paroi), sous l'action de la chaleur, entrainant une hydrolyse partielle des chaines peptidiques. Le role de la vapeur d'eau est variable selon la charge.

• Dans le cas des charges a protection permeable (exemple : linge, pansements, instruments, conditionnes dans du papier, du tissu, des boites metalliques a filtres ou a eclisses) la vapeur d'eau a deux roles :

- apport d'energie : la vapeur d'eau est l'un des meilleurs fluides caloporteurs (chaleur latente de vaporisation de l'eau : 540 cal/g). Sa condensation libere l'energie necessaire a la denaturation et a la reaction d'hydrolyse.

- apport d'eau necessaire dans la reaction d'hydrolyse.

• Dans le cas des charges impermeables (exemple : flacon bouche), la vapeur d'eau realise uniquement l'apport d'energie. Il est donc necessaire que le contenu fournisse l'eau utile a la reaction d'hydrolyse.

1.1.2. Etude quantitative de la destruction des micro-organismes

- Les micro-organismes se reproduisent entre - 5°C et + 80°C. Au-deja de 80°C, ils sont rapidement detruits.

- La sterilisation par la vapeur d'eau met en jeu un ensemble de phenomenes chimiques complexes.

- Globalement, de facon experimentale, tout se passe comme si la reaction etait une hydrolyse, c'est-a-dire une reaction obeissant a une cinetique de premier ordre : si N est le nombre de germes revivifiables presents a un moment donne, et le t le temps, le nombre N decroit dans le temps selon l'equation :

$$\frac{dN}{dt} = -kN \text{ ou } k \text{ est appele constante de vitesse de reaction}$$

- Donnees theoriques confirmees par la decroissance logarithmique en fonction du temps, de la courbe de survie d'une population de micro-organismes (souche pure et homogene) soumis a un traitement thermique a temperature constante. La solution de l'equation differentielle est :

$$\text{Log} \frac{N}{N_0} = -kt$$

N_0 : nombre initial des micro-organismes dans un volume determine

N : nombre final des micro-organismes revivifiables dans le meme volume

k : constante de vitesse

t : temps.

- A partir de cette equation (figure 2) ont ete definies plusieurs expressions utilisees pour evaluer la thermostabilite des micro-organismes sporules (8) :

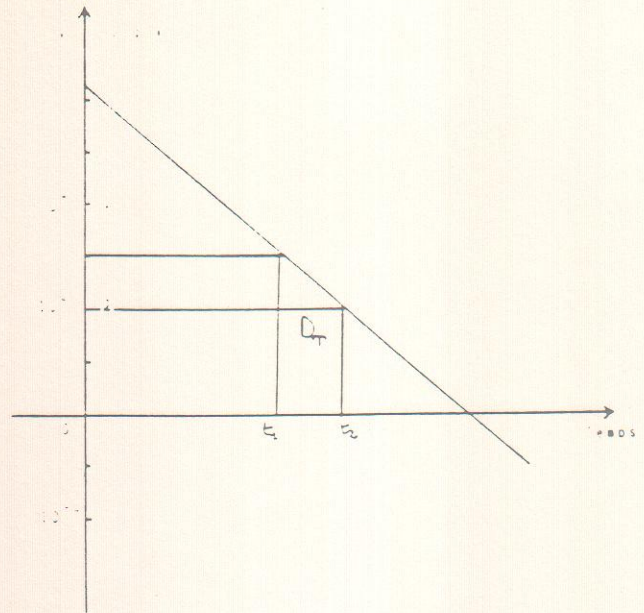


Figure 2

Courbe de decroissance bacterienne $\text{Log} \frac{N}{N_0} = -kt$

- Le temps de reduction decimale D_T : temps necessaire, a chaque temperature pour inactiver 90 % des micro-organismes presents au debut du traitement.

On a alors :

$$\frac{N}{N_0} = 10^{-1} \text{ ce qui donne } \text{Log} \frac{1}{10} = kD_T = 2,303 \text{ log} \frac{1}{10}$$

D_T s'exprime en minutes. Pour la plupart des bacteries, $D_{121^\circ\text{C}}$ est compris entre 30 secondes et 1 minute.

- La valeur d'inactivation thermique Z (facteur Z) : on observe que le temps D_T decroit avec la temperature T, selon une loi logarithmique. La courbe $\text{log} D_T$ en fonction de T est une droite. On appelle Z l'inverse de la pente de cette droite. Z est homogene a une temperature. C'est l'augmentation de temperature qui permet de reduire par 10 la valeur de D_T , ou de multiplier par 10 la vitesse de destruction des micro-organismes (figure 3).

Pour un germe particulierement resistant (*B. stearothermophilus*), la valeur Z est tres voisine de 10°C.

- Le temps equivalent ou taux de letalite L_t : c'est le nombre de minutes a la temperature de reference (120°C, ou 121,1°C soit 250° F) produisant le meme effet de sterilisation qu'une minute a la temperature T.

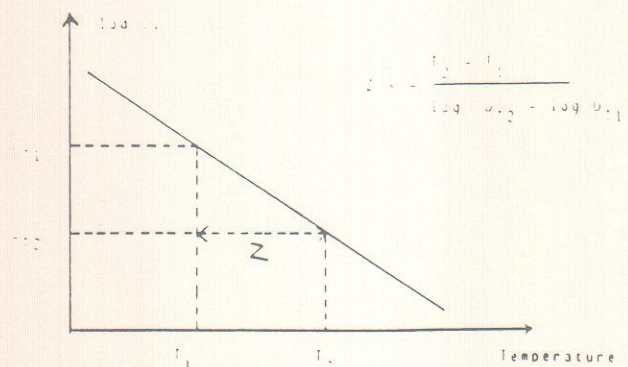


Figure 3

Courbe d'inactivation thermique $D_T = f(T)$

- En effet des travaux experimentaux ont montre que tous les temps intermediaires de la sterilisation, en particulier montee en temperature et refroidissement produisent des effets de sterilisation qui sont cumulatifs et croissent exponentiellement avec la temperature.

- Pour chaque valeur de Z (en general 10°C, par analogie avec *B. stearothermophilus*, et chaque temperature de reference (120°C ou 121,1°C) on peut etablir un tableau des temps equivalents : par exemple, 1 minute a 134°C = 25,1 minutes a 120°C.

Les valeurs de L sont quasiment nulles pour toutes les temperatures inferieures a 100°C.

- **Valeur sterilisatrice F_0^*** : la valeur sterilisatrice servant a evaluer l'efficacite d'un procede de sterilisation est le temps necessaire pour produire un certain effet de sterilisation, c'est-a-dire la reduction d'une population initiale N_0 de spores a une population N de spores revivifiables.

- Dans la pratique, les anglo-saxons ont choisi $T = 121,1^\circ\text{C} = 250^\circ\text{F}$ et $Z = 10^\circ\text{C}$ pour *B. stearothermophilus*, germe tres resistant, ni toxique, ni pathogene.

$$F_0 = F \frac{10^\circ\text{C}}{121,1^\circ\text{C}} = D_{121,1^\circ\text{C}} \log \frac{N_0}{N}$$

La valeur sterilisatrice F_0^* est l'integrale de L : $F_0^* = \int L dt$
 F_0 est la valeur de F_0^* pour la temperature de reference (121,1°C).

- Pour obtenir un certain « effet » de sterilisation, il faut qu'une certaine quantite d'energie ait ete recue par la charge.

- Le calcul de F_0 integre les effets sterilisants pour des temperatures inferieures ou superieures a 121°C pendant les phases de chauffage, de maintien en temperature et de refroidissement.

- Pour les solutions parenterales de grand volume, les Pratiques de Bonne Fabrication imposent une valeur minimale de F_0 egale a 8 minutes.

1.1.3. Appareillage (3, 4, 12)

a - **Description** : un sterilisateur a la vapeur d'eau (souvent improprement appele autoclave) est constitue par :

- une chambre de sterilisation avec ou sans double paroi, avec ou sans deflecteur, a simple ou double ouverture, manuelle ou automatique, permettant la fermeture etanche de l'enceinte ;

- un generateur de vapeur a chauffage electrique ou changeur de vapeur, ou une alimentation directe en vapeur dite « industrielle » ;

- un condenseur, une pompe a vide ;

- une serie de composants hydrauliques : filtres, vannes clapets, manometres ;

- une serie de composants electriques : programmation, organes de commande et de controle, enregistreur, dispositifs de securite.

b - **Caracteristiques** : un sterilisateur se caracterise essentiellement par son volume de chargement (somme des unites standard de sterilisation 300 x 300 x 600 mm pouvant etre placees dans le sterilisateur) et par son volume utile (fraction du volume de chargement, environ 70 %, reellement utilise lors de la sterilisation).

Ces deux volumes sont inferieurs au volume total de l'enceinte, ou volume en eau, retenu par le service des Mines lors de l'epreuve de qualification de l'enceinte.

c - **Securites** : de deux types :

- Securite des appareils eux-memes qui doivent etre conformes a :

- la reglementation publiee au JO, tres stricte, en raison du danger potentiel represente par des appareils dans lesquels est maintenue de la vapeur sous pression (2) ;

- aux regles de securite electrique.

- Securite des cycles : ils doivent etre tels que le passage a la phase suivante du cycle n'est possible que si les valeurs de consigne de la phase precedente sont atteintes (en valeur et en duree).

En particulier, pendant la phase de sterilisation toute chute de 1°C en dessous de la temperature de reference doit bloquer le cycle. Toute coupure de courant superieure a 20 secondes doit etre signalee.

d - **Performances** : la norme NF S 90.320 (1) decrit les caracteristiques des sterilisateurs a vapeur d'eau pour charges a protection permeable.

- Il n'existe pas encore de norme concernant les sterilisateurs pour le traitement des fluides conditionnes en recipients clos.

- Pour des charges homogenes precisement definies (tissu, metal, caoutchouc), pour un volume utile choisi, avec une programmation recommandee par le constructeur, le sterilisateur doit delivrer des charges steriles et seches : le taux de siccite est l'augmentation relative du poids de la charge par absorption d'eau.

La norme NF S 90.320 definit les taux de siccite pour des charges d'essai type :

- charge metallique : augmentation inferieure a 0,2 %.

- charge tissu : augmentation inferieure a 1,8 %.

- charge caoutchouc : augmentation inferieure a 1,5 %.

- Toute charge sortant humide de l'enceinte devra etre consideree comme non sterile.

1.1.4. Mise en oeuvre du procede

- On associe deux parametres : la temperature et le temps.

a - **La temperature**

- Obtenue dans l'enceinte par convection a partir de la vapeur d'eau sous pression.

- La pression n'est que la consequence de l'elevation de temperature au-dessus de 100°C, necessaire pour obtenir un effet bactericide.

- En presence de vapeur d'eau saturee (en equilibre avec l'eau liquide a la temperature consideree - 100 % de vapeur), la relation entre la pression relative par rapport a la pression atmospherique et la temperature est donnee par la loi de REGNAULT :

Pression relative par rapport a la pression atmospherique (en bars)	Temperature d'ebullition de l'eau (°C)
0	99,63
1	120,23
2	133,54
3	143,62
4	151,84

- Absence d'air residuel : cette loi s'applique uniquement a une enceinte ou ne se trouve que de la vapeur d'eau saturee. En presence d'un melange d'air et de vapeur d'eau, les pressions partielles vont s'additionner mais conduiront a un melange gazeux a temperature toujours inferieure a la temperature correspondant a la pression indiquee.

- Pour que la temperature dans l'enceinte corresponde a la pression lue sur le manometre, il faudra donc veiller a deux parametres :

- evacuation complete de l'air.

- qualite de la vapeur d'eau.

- Cependant, pendant la phase de sterilisation, seule la regulation a partir de la mesure de la temperature garantit l'efficacite de la sterilisation et doit etre preferee a une regulation a partir de la pression dans l'enceinte.

- L'evacuation complete de l'air (5) est indispensable avant l'introduction de la vapeur, la presence d'air residuel etant

le plus souvent responsable des retards, voire des défauts de stérilisation. On utilise des pompes à vide à anneau d'eau. L'élimination de l'air sera réalisée au mieux par plusieurs purges successives séparées par des injections de vapeur, réalisant ainsi une dilution de l'air résiduel plutôt que par une seule opération de vide.

Le contrôle de la bonne évacuation de l'air sera effectuée, pour des charges à protection perméable, à l'aide du test de BOWIE-DICK (1).

– Élimination de l'eau : les purges en début de cycle permettent aussi l'élimination de l'eau : au cours du chauffage de la charge à stériliser, la vapeur se condense sur les objets en leur cédant une certaine quantité de calories.

Dans le meilleur des cas, l'eau de condensation ruisselle vers le point le plus bas ou se situe la purge.

Au pire, l'eau s'accumule sur les objets dont la masse calorifique est insuffisante pour provoquer une évaporation totale : cette eau retenue dans la charge devra être retirée en fin de cycle pour obtenir des produits convenablement séchés. Les purges multiples en début de cycle provoquent des variations rapides de pression entraînant la vaporisation de cette eau (1 g d'eau occupe à pression atmosphérique et à température ambiante un volume 1 650 fois plus grand à l'état gazeux qu'à l'état liquide). Dans l'enceinte se produit ainsi un brassage mécanique vigoureux qui facilite l'homogénéité des températures et anticipe sur le séchage final.

– Pendant la stérilisation n'est jamais une course de vitesse.

– Niveau de température : la vapeur d'eau (6) doit agir sur la charge à la température la plus élevée possible sans dommage pour celle-ci.

– Vapeur sursaturée, vapeur surchauffée :

La vapeur sursaturée est humide, elle contient plus d'eau que ne le permettent les conditions de l'équilibre ; c'est souvent le cas de la vapeur de chaudière, produite avec un fort primage. Une telle vapeur risque de trop mouiller la charge.

– La vapeur surchauffée au contraire est sèche ; elle peut apparaître dans une enceinte dont la double paroi est chauffée à température supérieure à celle contrôlée dans l'appareil. Dans les stérilisateur on ne devrait pas descendre au-dessous de 97 % de vapeur saturée.

b – *Durée de la phase de stérilisation* : elle est contrôlée à l'aide d'une minuterie. Elle ne doit pas être confondue avec la durée du cycle de stérilisation.

Les temps théoriques pour la phase de stérilisation dans les conditions idéales sont (13) :

- 15 minutes à 121°C,
- 10 minutes à 126°C,
- 3 minutes à 134°C.

Cependant, en pratique, la durée de la phase de stérilisation ne doit pas être inférieure à :

- 20 minutes à 121°C et 10 minutes à 134°C.

c – *Déroulement d'un cycle de stérilisation* : il comprend plusieurs phases successives :

– chauffage, pour éviter la condensation de l'eau. Souvent réalisé simultanément avec :

– évacuation de l'air par des successions d'injections de vapeur et de vides (ou purges) ;

– montée en température par injection de vapeur ;

– phase de stérilisation (régulation à température donnée pendant le temps nécessaire) ;

– fin du cycle variable selon le type de charge (7).

• Pour les charges à protection perméable :

– vide terminal pour assurer l'évacuation de la vapeur et le séchage de la charge ;

– retour à la pression atmosphérique par introduction d'air filtré ou d'un gaz neutre stérile ;

– refroidissement éventuel de la charge.

• Pour les solutes stérilisés dans un récipient clos (flacons, ampoules de volume supérieur à 15 ml), le vide terminal provoquerait une différence brutale de pression entre le contenu des récipients et l'enceinte, provoquant l'éclatement des récipients. Il faut donc évacuer la vapeur jusqu'à retour à la pression atmosphérique, en maintenant l'enceinte fermée, puis :

– attendre le refroidissement spontané avant d'ouvrir les portes et de sortir les flacons : une différence de température supérieure à 60°C entre le contenu des flacons et l'extérieur provoquerait un choc thermique et la rupture des flacons. Cette phase est longue (plusieurs heures) ;

– ou réaliser un refroidissement accéléré en aspergeant les flacons avec de l'eau froide, tout en maintenant une contre-pression dans l'enceinte avec de l'air comprimé, de façon à compenser la pression résiduelle à l'intérieur des flacons. Le refroidissement est alors plus rapide.

Chaque cycle devra être valide (10, 15) pour garantir l'efficacité de la stérilisation.

1.1.5. Applications :

La stérilisation par la vapeur d'eau s'applique à tous les objets thermoresistants. À l'hôpital, ce procédé devrait être systématiquement utilisé pour la stérilisation :

- du linge, des pansements (à 134°C),
- des instruments de chirurgie (à 134°C),
- des objets en latex et caoutchouc (à 121°C).

En pharmacie hospitalière et dans l'industrie pharmaceutique, on l'utilise aussi pour stériliser les solutes médicamenteux de produits thermo-résistants.

Avantages :

Ils sont nombreux, la stérilisation par la vapeur d'eau est un procédé fiable (sous réserve d'un entretien adéquat des appareils et de leur maniement par du personnel qualifié), simple à mettre en œuvre, rapide, économique, ne laissant pas de résidus toxiques.

Inconvénients :

Les seules limites du procédé sont les produits déformables à la chaleur : thermosensibles (matières plastiques) ou altérés par la chaleur : thermolabiles (certains principes actifs médicamenteux) pour lesquels un autre procédé de stérilisation devra être recherché.

1.2. Stérilisation par la chaleur sèche

1.2.1. Principe

– Ce procédé utilise comme agent stérilisant l'oxygène de l'air, porté à une température élevée et provoquant la dénaturation des protéines bactériennes par coagulation.

– Les températures utilisées sont supérieures de 26 à 46°C à celles de la stérilisation à la vapeur. Par rapport à la stérilisation à la vapeur, il faut noter que :

• l'air véhicule très peu de calories (plusieurs centaines de fois moins que la vapeur) : les temps de chauffage des charges sont donc longs ;

• l'agent stérilisant est un gaz, il ne faut donc pas que l'emballage ou le mode de chargement s'opposent à sa libre circulation.

1.2.2. Appareillage

– La stérilisation s'effectue dans un four chauffé électriquement (Poupinel). Ce four sera équipé :

• d'un système de ventilation, en général en circuit fermé, pour assurer une répartition homogène des températures dans l'enceinte ;

• d'une sonde température, placée dans l'enceinte et reliée à un organe de régulation (thermostat), qui commande le maintien de la température affichée pendant la durée du cycle ;

• d'une minuterie qui ne devrait décompter le temps de stérilisation que lorsque la température de consigne est atteinte.

— Cependant, le capteur de température n'est jamais placé au centre de la charge, la température au cœur de celle-ci sera donc toujours décalée par rapport à celle indiquée par la sonde, et ce d'autant plus que la charge est importante et/ou que l'encontre est « bourrée », empêchant la circulation de l'air.

1.2.3. Mise en œuvre du procédé

— Comme pour tout procédé de stérilisation, la validité des cycles devra être contrôlée (11, 15).

— Le temps de stérilisation doit être compté à partir du moment où l'objet a atteint la température désirée au sein de la charge soit au minimum (13, 14) :

- * 30 minutes à 180°C } conditions à utiliser en pratique, durées à doubler par sécurité
- * 1 heure à 170°C }
- * 2 heures à 160°C }
- * 2 heures 30 à 150°C }
- * 4 heures à 140°
- * 24 heures à 125°C

— L'emballage doit être conducteur de la chaleur (boîte en fer, tambour parfois). À la sortie du Poupinel, il doit demeurer hermétiquement fermé jusqu'au moment de l'utilisation, afin d'éviter l'introduction d'air ambiant. L'utilisation de sachets spéciaux pour chaleur sèche est pratique. L'emballage papier n'est pas indiqué en raison des températures rencontrées.

1.2.4. Applications

— Les fours Poupinel sont très employés au niveau des unités de soins pour la stérilisation d'objets de toutes sortes, voire même de pansements (à proscrire).

— Cette technique devrait être réservée à la stérilisation des objets résistants à la chaleur et endommagés par l'humidité en particulier :

- aiguilles et instruments sensibles à la rouille,
- verrerie (à 170°C).

Elle présente de nombreux inconvénients :

- mauvaise répartition de la chaleur, même avec une ventilation ;
- propriétés isolantes de l'air provoquant un décalage entre la température affichée et la température au cœur de la charge ;
- oxydation des objets métalliques (sauf inox) ;
- altération des tranchants ;
- désunion des instruments formes de matériaux ayant des coefficients de dilatation thermique différents ;
- ne permet pas la stérilisation de liquides, des textiles (pansements, compresses), qui ne doivent pas être stérilisés par ce procédé.

Il serait souhaitable que ce procédé soit progressivement abandonné à l'hôpital, en raison de son caractère peu sûr et de ses applications limitées (metal-verre).

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II-3 LE CONDITIONNEMENT

- (1) AFNOR. — Emballage pour stérilisation : normalisation des boîtes pour stérilisation. — Projet de norme française, S 90.322 — doc 21 (février 1985).
- (2) AFNOR. — Projet de norme française, Pr S 90.322 — doc 18 (déc. 1984).
- (3) ARNAUD Y. — Aspects pharmaceutiques des non-tissés. — Revue de l'ADPHSO, 1984, 9, (3), 45-54.
- (4) AVOCAT S. — Le point sur les matériaux de conditionnement pour stérilisation. — Revue de l'ADPHSO, 1982, 7, (3), 5-10.
- (5) BASALYK H. — Aesculap container system : acheminement et re-acheminement du matériel stérile. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 23-30.

- (6) CHOPINEAU J., MALHURET R., BASTIDE P. — Un conditionnement performant pour la stérilisation du matériel médico-chirurgical : le contenu métallique. Présentation et essais. — La Pharm. Hosp. Franç., 1983, (65), 159-163.
- (7) DUCEL G., CHAPON J.L. — Contrôle de la conservation de l'état stérile dans les conteneurs métalliques. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 91-101.
- (8) FAURE P., NAGEOTTE A., DAUPHIN A. — Les papiers de stérilisation à l'hôpital. — Revue de l'ADPHSO, 1980, 5, (2), 63-89.
- (9) GOETZMAN Th. — Le pharmacien et la stérilisation centrale. — La pharmacie hospitalière franç., 1974, (30), 207-215.
- (10) GONDOUIN M.C., DESQUINS M., CALOP J. — Etude de la conservation de la stérilité dans les conteneurs métalliques. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 39-44.
- (11) GONDOUIN M.C., CALOP J., DESQUINS M. — Etude économique sur le système « container » : comparaison avec un conditionnement classique, panier perforé + double emballage papier. À paraître.
- (12) GOULLET D., COTTAZ H. — Utilisation de sachets transparents pour la stérilisation par la chaleur sèche. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 51-54.
- (13) GRINWALD M. — Les conteneurs de stérilisation inox avec couvercle bouclier. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 15-18.
- (14) LOUVET B. — Le conditionnement automatique en stérilisation centrale. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 55-66.
- (15) Pharmacopée française 9^e édition — Additif n° 37 — JO du 28.02.1981, 10^e édition (BOSP 2251-21134 du 1.06.1982).
- (16) Pharmacopée française, X^e édition (janvier 1983) — papier crêpe.
- (17) Pharmacopée Française, X^e édition, janvier 1983. Papier de 60 grammes par mètre carré de type A. Papier de 60 grammes par mètre carré enduit sur les bords de type A. Papier de 60 grammes par mètre carré enduit sur les bords de type B. Papier de 80 grammes par mètre carré de type A. Papier de 80 grammes par mètre carré enduit sur les bords de type A. Papier partiellement enduit de type A. Papier totalement enduit de type A. Papier totalement enduit de type B.
- (18) STIHLER A., BASALYK H. — Matériel stérile et matériel à stériliser — Deroulement pour l'application du container-system. — Techniques hospitalières, 1985, (474), 49-61.
- (19) THIEVAUD D., TRANG Ch., DELFAU R. — Observations sur les conteneurs métalliques au CH de Cahors. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 45-49.
- (20) TRIBOT P., De WITTE G. — Les conteneurs à soupape. — Revue de l'ADPHSO, 1985, 10, (2), 19-21.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III-1 LA STÉRILISATION PAR LA CHALEUR

- (1) AFNOR. — Tour Europe Cedex 7 — Paris La Défense. Norme française NF S 90 — 320. Stérilisation à la vapeur d'eau pour charges à protection perméable.
- (2) Appareils à pression de vapeur — brochure 1331 (édition mise à jour au 30 avril 1980). Direction des journaux officiels, 26, rue Desaix — 75727 Paris Cedex 15.
- (3) BERTHAULT J.P., PILVEN C., RENAUX C., CERTAIN B. — Les équipements hospitaliers de stérilisation. — Revue de l'ADPHSO, stérilisation centralisée, numéro spécial, 1977, 129-145.
- (4) CNEH. — 5 bis, rue Pérignon — 75015 Paris. Guide pour l'acquisition, l'installation, la conduite et la maintenance des autoclaves à vapeur. — Cahier technique n° 2 a, mai 1978.

- (5) GALTIER F. – Sur la stérilisation par la vapeur d'eau. – La Pharm. Hosp. Franç., 1977, **39**, 23-31.
- (6) GALTIER F. – Sur la stérilisation par la vapeur d'eau. – La Pharm. Hosp. Franç., 1978, **46**, 257-272.
- (7) GALTIER F. – La stérilisation par la vapeur d'eau. – La Pharm. Hosp. Franç., 1981, **56**, 127-141.
- (8) GALTIER F. – Que signifie Fo. – Labo Pharma, **30**, 1982, 21-29.
- (9) GALTIER F. – A quoi sert le temps équivalent. – Sci. Tech. Pharm., **12**, (9), 1983, 399-409.
- (10) JAMET X., HAJJAR R., CUINE A., DUCLOS J.P. – Validation des cycles de stérilisation – I – stérilisation par la vapeur d'eau. – Labo Pharma, **29**, 1981, 865-872.
- (11) JAMET X., HAJJAR R., CUINE A., DUCLOS J.P. – Validation des cycles de stérilisation – II – stérilisation par la chaleur sèche. – Labo Pharma, **29**, 1981, 873-877.
- (12) LE GUYADER A., CERTAIN B. – Profil Medical Technique et Economique n° 11 Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charge à protection perméable. Supplément à Biomequip., CNEH, n° 6, oct.-déc. 1985.
- (13) Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Ministère de la Santé. Fiche technique d'organisation hospitalière n° 11. Stérilisation. Fascicule spécial n° 82/30 bis.
- (14) Note technique pro-pharmacopée n° 187. Méthodes de stérilisation. – Bull. Ordre Pharm., 1983, n° 266, 585-589.
- (15) Note technique pro-pharmacopée n° 188. Validation des procédés de stérilisation par la vapeur et la chaleur sèche. – Bull. Ordre Pharm., 1983, n° 266, 589-591.

APAL ASSEMBLEE GENERALE

Parc de LACROIX-LAVAL :

- Château de la poupée
- Conférence-projection « Le Liban millénaire »
(Mme LA BATIE)

Dimanche 18 novembre 1990

La stérilisation

2^e partie

Article réalisé grâce à la participation de Pharmaciens des Hôpitaux des régions Rhône-Alpes et Auvergne : J. BARTHELEMY, M. BILLARD, J. CALOP, J. CHOPINEAU, F. ESPAGNOL, D. GOULLET, C. PRUD'HON, F. THIRY, B. VALENCE, M. VALLINI, M.C. VEYRE
Sous la coordination de D. GOULLET*
Cet article est publié en 3 parties dans le Lyon Pharmaceutique. La 1^{re} partie a été publiée dans le LP 41, 6, pages 455-465.

PLAN (Rappel)

- I. INTRODUCTION (D. Goulet)
- II. LES OPERATIONS PRELIMINAIRES A LA STERILISATION (D. Goulet)
LE CONDITIONNEMENT (B. Valence, M. Vallini, J. Calop)
- III. PROCÉDES PERMETTANT DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DEFINITIF
 1. La stérilisation par la chaleur (B. Valence, J. Calop)
 - La vapeur
 - La chaleur sèche
 2. La stérilisation par les gaz
 - L'oxyde d'éthylène (M. Billard, F. Thiry, F. Espagnol, J. Chopineau, J. Barthelemy)
 - Le formaldéhyde (M.C. Veyre)
 3. La stérilisation par les rayonnements ionisants (D. Goulet)
 - Le rayonnement gamma
 - Les faisceaux d'électrons accélérés
- IV. PROCÉDES NE PERMETTANT PAS DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DEFINITIF
 1. La filtration stérilisante (D. Goulet)
 2. La préparation dans des conditions aseptiques (D. Goulet)
- V. LES CONTROLES DE LA STERILISATION (C. Prud'Hon, D. Goulet)
- VI. CONCLUSION (D. Goulet)

2. La stérilisation par les gaz

Les gaz permettent de stériliser à des températures plus basses qu'avec la stérilisation par la vapeur d'eau ou la chaleur sèche. Ils permettent donc de stériliser le matériel thermosensible (matières plastiques, par exemple).

* Service Pharmaceutique, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03

Pour les tirés à part adresser les demandes à D. GOULLET

Oxyde d'éthylène et formaldéhyde représentent les principaux gaz utilisés pour la stérilisation. Ils sont reconnus par les Pharmacopées Européenne, et Française.

D'autres gaz peuvent cependant être utilisés pour des applications particulières : acide peracétique (ne permet pas de stériliser le produit dans son emballage) : pour les bulles d'isolement, ozone, oxyde de propylène.

2.1. La stérilisation par l'oxyde d'éthylène

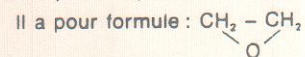
Introduction

L'oxyde d'éthylène est un gaz bactéricide, très réactif, ce qui constitue un avantage pour son efficacité comme agent bactéricide, mais pose le problème de sa sécurité d'emploi (car explosif et toxique) et de sa lenteur et difficulté d'élimination du matériel. C'est l'agent de stérilisation peut-être le plus utilisé à l'heure actuelle dans le monde : ceci tient à sa grande facilité de préparation industrielle à grande échelle et à l'utilisation de plus en plus large de matériaux thermosensibles.

Cependant, son utilisation est régie par des règles officielles, strictes, car elle n'est pas dépourvue de danger comme en témoigne son inscription au tableau A, section II des substances vénéneuses. Il figure à la IX^e édition de la Pharmacopée française.

2.1.1. L'oxyde d'éthylène (OE)

L'oxyde d'éthylène, encore appelé époxyethane ou oxyrane, est le plus simple des époxydes.



a. PREPARATION

La préparation industrielle est effectuée par oxydation directe de l'éthylène par l'air, par l'air enrichi en oxygène ou par l'oxygène pur, à une température optimale de 260°C à 290°C sous une pression de 10 à 30 bars et en présence de catalyseurs à base d'argent.

b. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES (8)

Propriétés physiques :

- à basse température c'est un liquide incolore de densité $d^0 = 0,896$; instable dans l'eau, il est hydrolysé en éthylène-4-glycol.

- à température ambiante c'est un gaz incolore, d'odeur éthérée plus lourd que l'air ($d = 1,49$).

- masse molaire : 44,05 daltons
- température d'ébullition : + 10,7°C
- température de solidification : - 113,3°C

• instable, inflammable et explosif : dans l'air il peut exploser lorsque sa concentration est supérieure à 3%. Les explosions sont très violentes et s'accompagnent d'une montée en

pression très rapide. Ceci oblige à le stabiliser par des gaz diluants inertes de deux types :

- (1) le carboxyde : comprenant 10 % OE et 90 % de CO₂
- (2) le cryoxyde : comprenant 12 % OE et 88 % de freon.

Ces mélanges « inertes » ont un pouvoir pénétrant ce qui permet une stérilisation des objets conditionnés.

Propriétés chimiques

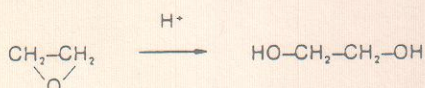
L'oxyde d'éthylène se caractérise par un atome d'oxygène entièrement labile, à forte réactivité chimique, qui en fait un agent alkylant se fixant par substitution d'un hydrogène mobile. Cette réaction d'alkylation est catalysée par l'eau, mais un excès d'eau provoque sa transformation en glycol inactif. C'est par cette réaction d'alkylation que s'exerce la propriété stérilisante de l'OE.

Il donne des réactions :

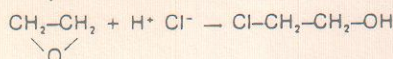
- avec lui-même :
 - c'est la réaction de polymérisation déjà constatée par WURTZ
- $$n \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \longrightarrow \dots \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \dots$$
- elle est très exothermique et peut devenir explosive
 - elle est accélérée par la chaleur, la lumière et de nombreux catalyseurs (fer, étain, aluminium, cuivre).
 - avec toutes les fonctions organiques possédant un hydrogène labile ou ionisable :

réactions d'HYDROLYSE :

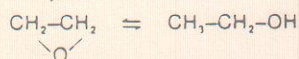
avec l'eau : il donne de l'éthylène glycol ; la réaction est lente, accélérée en milieu acide ou en présence de sels minéraux :



- avec HCl ou en présence d'ions chlore il donne l'éthylène chlorhydrine, extrêmement toxique :



- à la chaleur à partir de 150 à 200° C, il s'isomériser en acétaldéhyde et/ou éthanol :



réactions d'ALKYLATION :

- avec les alcools, il donne des éthers de l'éthylène glycol
- avec les thiols, il donne des thioethers
- avec les acides, il donne des esters de l'éthylène glycol
- avec les amines, il donne des éthanolamines.

C. RÉACTIVITÉ VIS-A-VIS DU MATÉRIEL À STÉRILISER

Réactivité chimique (8, 14) : les réactions d'alkylation se produisent vis-à-vis des molécules constituant le matériel. Deux composés sont fréquemment formés in situ qui persistent dans le matériel par un phénomène de chimisorption :

- éthylène-glycol forme par hydratation
- chloro-2-éthanol forme à partir de l'acide chlorhydrique
- qui en présence d'eau se transforme en éthylène-glycol.

L'acide chlorhydrique libéré réagira sur une autre molécule d'OE pour donner une nouvelle molécule de chloro-2-éthanol (ou éthylène chlorhydrine).

- La présence de ces deux composés formés a une conséquence importante puisque de nombreux auteurs leur accordent une toxicité supérieure à celle de l'OE lui-même.

- Parmi les polymères couramment utilisés, c'est le polychlorure de vinyle qui contient les taux les plus importants de ces deux composés par suite de traces de chlorure ou d'acide chlorhydrique résiduel.

- Le taux de chloro-2-éthanol augmente si le polymère a préalablement subi une stérilisation par les radiations ionisantes.

Réactivité physique (13) : l'OE étant soluble dans la plupart des solvants organiques usuels, est susceptible de se dissoudre ou de s'adsorber sur de nombreux matériaux : carton, papier, caoutchouc, matières plastiques.

Cette grande diffusibilité est un avantage puisqu'elle assure une bonne pénétration du gaz qui peut ainsi exercer son activité bactéricide. Mais elle est un inconvénient qui pose le problème de la desorption de l'OE résiduel présent dans le matériel stérilisé.

Les facteurs impliqués dans l'élimination de l'OE et de ses produits de dégradation (éthylène glycol et éthylène chlorhydrine) sont :

- la nature du matériel, sa teneur en plastifiants et autres adjuvants, sa perméabilité au gaz,
- l'épaisseur du matériel, le rapport masse/surface,
- les caractéristiques de l'emballage : surface exposée, nature et épaisseur du film perméable à l'OE,
- la qualité de l'échange gazeux : importance du lot, le rapport masse/surface exposée, qualité de la ventilation,
- les paramètres physiques et chimiques de la stérilisation et des rinçages.

d. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Propriétés stérilisantes (8, 21) : l'OE présente un large spectre d'activité bactéricide, virulicide, fongicide et sporicide.

Son mode d'action est l'alkylation (l'alcoylation) des groupes fonctionnels sulfhydryles, hydroxyles, amines et carboxyles des macromolécules des microorganismes.

Cette fixation d'un groupe hydroxyéthyle est irréversible et bloque certaines réactions enzymatiques et les procédés reproductifs représentés par les acides nucléiques (ADN, ARN), diverses protéines et vitamines, les bases puriques et pyrimidiques. Cette réaction représente une dénaturation chimique qualifiée de radiomimétique.

Certains germes sont plus difficiles à éliminer que d'autres : *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, spores de *Bacillus subtilis*.

Propriétés toxiques (8, 21)

Selon CHAIGNEAU : « Il est impensable qu'un produit qui détruit avec autant de facilité des bactéries demeure inoffensif pour le reste du monde vivant », ce qui justifie par ailleurs son inscription au tableau A des substances vénéneuses.

• Toxicocinetique

- l'absorption se fait surtout par inhalation : le passage dans le sang au niveau pulmonaire est très important.
- la distribution se fait dans tous les tissus et la fréquence d'alkylation du DNA est une fonction linéaire de la dose entre 1 et 33 ppm.

- le métabolisme consiste en deux types de transformations :

• en produits toxiques (cf réactions chimiques)

• en une métabolisation par des époxydes-hydrolases qui l'hydrolysent en diol puis oxalate, formate, CO₂ et les S-glutathion-transférases qui l'éliminent en dérivés cystéinyles.

- l'élimination tissulaire est rapide sous forme de métabolites urinaux surtout. La demi-vie biologique chez l'homme est de 9 minutes environ.

• Toxicité par inhalation

- elle concerne plus particulièrement le personnel des stérilisations (industrie, hôpital)

- INTOXICATION AIGUË

L'OE peut provoquer une irritation des muqueuses respiratoires et oculaires. A fortes doses, il agit comme un dépressif du système nerveux central. Le Ministère du Travail indique 10 ppm ou 20 mg/m³ comme valeur limite d'exposition (contact d'un quart d'heure au maximum par jour).

— INTOXICATION CHRONIQUE

A des doses supérieures à 1 g/m³ l'OE peut entraîner des troubles du type : nausées, vertiges, vomissements, pathologie pulmonaire. Le Ministère du Travail indique 5 ppm ou 10 mg/m³ en valeur moyenne d'exposition (exposition pendant huit heures par jour) pour le personnel travaillant dans une atmosphère exposée.

• *Toxicité par voie parentérale* : concerne plus particulièrement les malades.

La plupart des hauts polymères absorbent très bien l'OE, il est donc impératif de s'assurer avant toute utilisation d'un matériel stérilisé par l'OE que le gaz fixe a bien été relargué.

La Pharmacopée Française (IX^e édition) fixe à 2 ppm la teneur maximale en OE résiduel dans le matériel stérilisé par ce procédé.

Suite à l'utilisation de matériel insuffisamment désorbé on a observé des phénomènes hémolytiques, des sténoses trachéales, des collapsus cardio-vasculaires.

• *Toxicité par contact* : concerne le personnel de stérilisation et malades.

En présence d'eau, l'OE est irritant, voire vésicant pour la peau et les muqueuses, (Tableau II).

Tableau II
Toxicité par contact avec le matériel médico-chirurgical stérilisé à l'oxyde d'éthylène

Accident	Symptôme	Matériel
Respiratoire	sténose trachéale œdème pulmonaire détresse respiratoire	canule de trachéotomie sonde d'intubation appareil d'anesthésie
Hématologique	chute des plaquettes, des facteurs de la coagulation, du fibrinogène hémolyse hémolyse	tubulure en caoutchouc drain thoracique circuit extracorporel
Cardio-vasculaire	collapsus collapsus (avec frissons hyperthermie) collapsus avec fièvre accompagnée de frissons collapsus	circuit extracorporel sonde de COURNAND catheter circuits extracorporels
Allergique	prurit généralisé, œdème céphalée, dyspnée, hypotension œdème érythémateux, gêne respiratoire, eruption	shunt A.V. dialyseur

• *Toxicité des produits résultant des réactions secondaires*
— Ethylène-glycol : dont la formation est liée à la présence d'eau, est toxique par voie générale et par contact.

La législation américaine fixe pour la voie générale le taux limite à 250 ppm et pour le matériel utilisé en application locale à 1 000 ppm.

— Ethylène-chlorhydrine : due à la présence d'ions chlorures, tout particulièrement dans le PVC. Toxique par inhalation (taux

maximum : 5 ppm dans l'atmosphère) par voie générale (25 ppm) et par contact (250 ppm).

2.1.2. Paramètres de la stérilisation par l'OE (1, 6, 8)

La méthode de stérilisation par l'oxyde d'éthylène basée sur des réactions chimiques d'alkylation a l'inconvénient par rapport à la stérilisation par la vapeur, d'avoir un nombre important de paramètres, tous interdépendants.

Les paramètres techniques de la stérilisation sont réunis dans l'équation exponentielle :

$$N_t = N_0 \cdot e^{-kct}$$

N_t nombre final de germes après le temps t

N₀ nombre initial de germes

C concentration de l'OE

t durée de stérilisation

k facteur relatif aux paramètres température et humidité relative.

Nous étudierons successivement :

- la contamination,
- la concentration en OE et la durée de la stérilisation,
- la température,
- l'humidité relative,
- le conditionnement du matériel.

a. LA CONTAMINATION INITIALE

Étant donné la décroissance logarithmique du nombre de germes au cours de la stérilisation, une stérilisation efficace demande un nombre initial de germes le plus faible possible.

Par conséquent, l'objet doit être propre, c'est-à-dire lavé et nettoyé.

b. CONCENTRATION EN OE ET DURÉE DE STÉRILISATION

La relation logarithmique montre que si la concentration en OE augmente, la durée de stérilisation peut être diminuée.

Mais les fortes concentrations en OE posent des problèmes de sécurité et augmentent le coût en mélange gazeux.

A basse température, les conditions optimales en milieu hospitalier sont une concentration en OE de 600 à 800 mg/l pour une durée d'exposition de trois heures.

La figure 4 (dans CNEH, (12)) montre l'influence de concentration croissante d'OE : C1, C2, C3, sur la survie des bactéries en fonction du temps et de la durée de stérilisation.

c. TEMPÉRATURE

La température est un paramètre important puisqu'elle détermine la cinétique de la réaction d'alkylation, mais la thermosensibilité du matériel est un facteur limitant.

Aux conditions énoncées précédemment, l'efficacité la meilleure est obtenue à une température comprise entre 50 et 60° C (figure 5).

d. HUMIDITÉ RELATIVE

Le taux optimum d'humidité relative au sein des objets à stériliser doit être un compromis entre un minimum : la présence de molécules d'eau est un catalyseur indispensable à la réaction d'alkylation de l'activité bactéricide et permet d'éviter de conserver les formes sporulées, et un maximum : un excès d'eau conduit à la formation d'éthylène-glycol beaucoup moins actif.

En stérilisation industrielle on passe par une étape de pré-conditionnement où l'on chauffe et humidifie le produit avant stérilisation.

Le taux d'humidité optimal est fixé entre 30 et 60 % (figure 6).

e. CONDITIONNEMENT DU MATÉRIEL (1)

Le conditionnement individuel constitue un facteur limitant à la stérilisation dans la mesure où il peut représenter un obstacle à l'efficacité des paramètres.

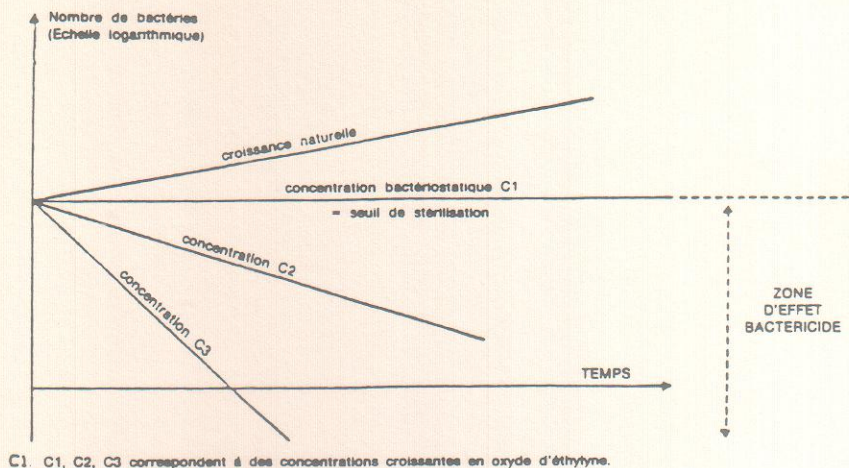


Figure 4

Influence de la concentration en oxyde d'éthylène sur la survie des bactéries en fonction du temps

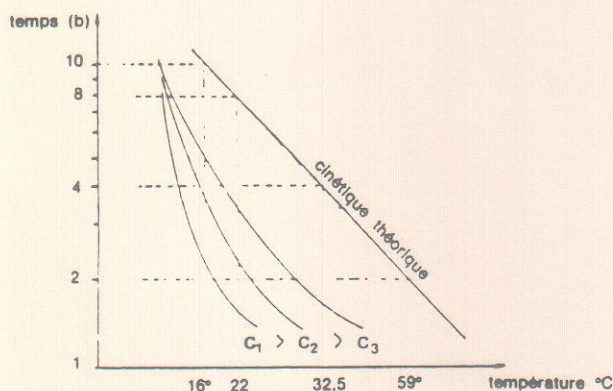


Figure 5

Influence de la température sur le temps de stérilisation

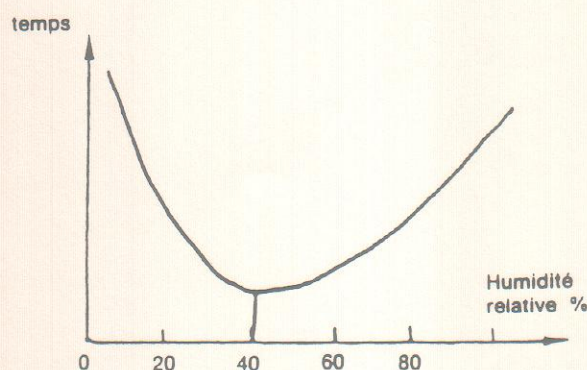


Figure 6

Influence de l'humidité relative sur le temps de stérilisation

Le conditionnement doit être perméable au gaz, assurer le maintien de la stérilité, et permettre l'extraction aseptique du matériel au moment de l'emploi.

Le conditionnement est le plus souvent réalisé dans un emballage pelable, une face complexe-plastique transparent imperméable permettant la visualisation du contenu et une face papier perméable au gaz. Les deux faces sont thermosoudées.

Le polyamide est à exclure.

2.1.3. Conduite d'une opération de stérilisation par l'OE (4, 5, 6, 14, 23)

a. AVANT LA STÉRILISATION

Les précautions générales déjà décrites s'appliquent toutes à la préparation du matériel en vue de sa stérilisation à l'OE.

b. DIFFÉRENTS PROCÉDÉS

Les procédés consistent à introduire l'OE (pur ou en mélange) dans une enceinte hermétiquement close où le vide a été fait préalablement. Ce vide a pour but d'extraire l'air, de l'enceinte d'une part, et des objets à stériliser d'autre part.

Selon la pression et la composition du gaz, il faut distinguer deux types de procédés.

Méthode à pression atmosphérique ou en dépression

Après avoir réalisé un vide suffisant pour obtenir une pression intérieure inférieure à la pression atmosphérique dans le stérilisateur, l'OE pur ou un mélange air et OE pur à parties égales ou encore, en milieu industriel, un mélange OE (40 %) azote 60 % est introduit. Après un temps de contact de plu-

sieurs heures, une succession de plusieurs « rinçages » élimine l'OE de l'enceinte. Un rinçage consiste dans un premier temps à l'élimination par dépression de l'OE puis dans un deuxième temps à l'introduction d'air stérile dans l'enceinte.

La figure 7 illustre un cycle de stérilisation en dépression à 45° C.

Cette méthode est développée par les Sociétés MALLET et 3 M.

Avantage : pas de risques de fuite de l'OE du stérilisateur vers l'utilisateur.

Méthode en pression ou en suppression

L'OE est utilisé dilué à 10 ou 12 % dans un gaz neutre (gaz carbonique ou freons), pour limiter les risques d'explosion. Le mélange est contenu dans des bouteilles en acier, prêt à l'emploi.

Afin d'obtenir une concentration efficace bactéricide, le mélange est comprimé entre 1 à 6 bars, suivant la durée du cycle de stérilisation et le type de mélange.

A titre d'exemple : à 55° C, les pressions et durée de stérilisation sont :

- Mélange CO ₂ (10/90)	: 2 bars - 6 h
	3 bars - 3 h
	4 bars - 2 h 30
- Mélange fréon (12/88)	: 0,2 bar - 6 h
	0,5 bar - 4 h
	1 bar - 2 h 30

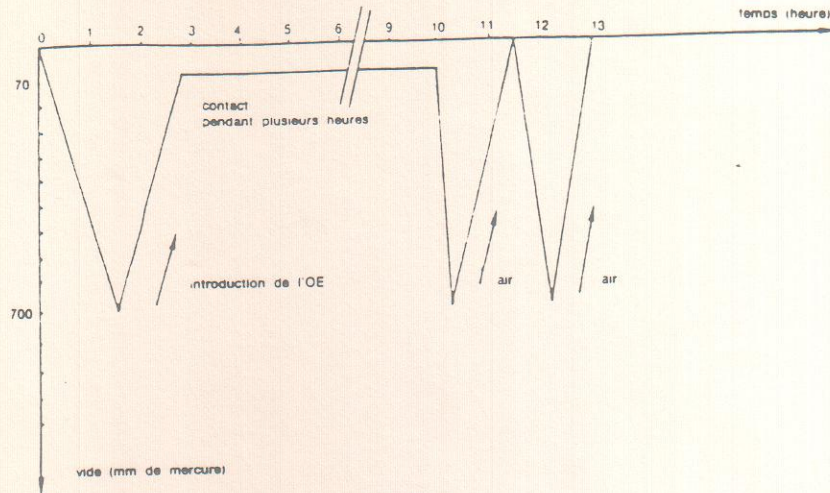


Figure 7
Exemple de cycle de stérilisation en dépression

Par rapport à la précédente méthode, celle-ci a les avantages de diminuer la durée de stérilisation permettant un plus grand nombre de cycles par journée de travail, et d'éliminer les risques d'inflammabilité (incendie, explosion).

La figure 8 illustre un exemple de cycle de stérilisation sous pression à 55° C à l'aide d'un mélange OE à 12 % dans l'anhydride carbonique.

Cette méthode est développée en France par la Société LEQUEUX.

C. APRES LA STÉRILISATION : LA DESORPTION (2, 3, 9, 10, 17, 19)

Selon les matériaux utilisés pour la fabrication du matériel médico-chirurgical, la fixation de l'OE est plus ou moins forte.

Il existe deux grands groupes de polymères :

- ceux qui présentent un taux d'oxyde d'éthylène très élevé à la sortie du stérilisateur (jusqu'à 10 000 ppm). Certains auront une désorption rapide (polypropylène, polyuréthane) ; d'autres mettront un temps très élevé pour libérer l'oxyde d'éthylène (PVC non plastifié, polycarbonates).

- ceux qui présentent un taux d'oxyde d'éthylène modéré à la sortie du stérilisateur (inférieur à 1 000 ppm). Certains permettent une désorption rapide (téflon, polyéthylène), d'autres une désorption lente (polyamides).

Le temps de désorption à appliquer sera donc plus ou moins long selon les matériaux et les conditions de stérilisation et de désorption.

2 ppm est la teneur maximale en OE autorisée par la Pharmacopée Française. La désorption est très accélérée par stockage du matériel stérilisé dans des chambres ou armoires de désorption, chauffées et ventilées avec renouvellement d'air important. La température est d'environ 50° C. Le matériel doit être disposé de telle sorte que la circulation de l'air filtre de rinçage soit facilitée.

La période de quinze jours de dégazage à l'air libre préconisée par la Pharmacopée a titre d'exemple peut ainsi être réduite, mais certains polymères nécessitent plus d'un mois de désorption à 50° C.

La confirmation d'une bonne désorption est apportée par le dosage de l'OE résiduel.

2.1.4. Locaux et ambiance

a. HYGIENE ET SECURITE DES AGENTS UTILISATEURS D'UN STÉRILISATEUR A L'OE

- Plusieurs règles sont à respecter impérativement : (circulaire du 7 décembre 1979 - J.O. du janvier 1980) (15) :

- * Obligation pour le Directeur de l'Hôpital de s'assurer que le personnel connaît le fonctionnement des appareils et qu'il est instruit des risques de l'oxyde d'éthylène et des mesures de sécurité à respecter.

- * Veiller à ce que seule une unité centrale de stérilisation spécialement équipée et servie par du personnel qualifié, pratique ce mode de stérilisation.

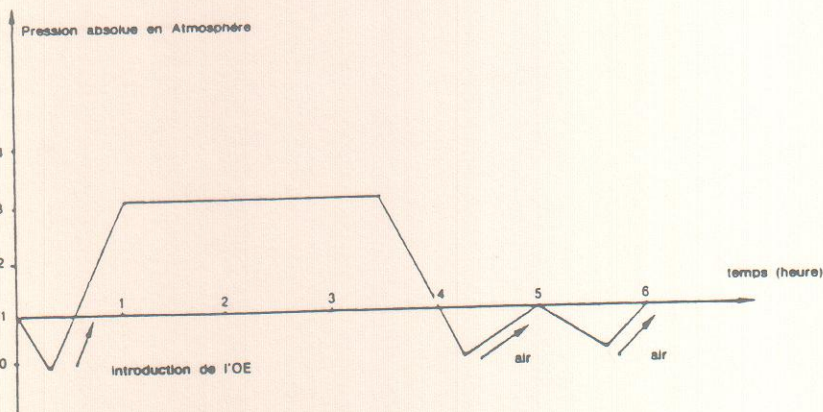


Figure 8
Exemple de cycle de stérilisation en surpression

* Proscrire formellement l'utilisation d'appareils portatifs de stérilisation à l'intérieur des services.

* Maintenir les appareils constamment en bon fonctionnement.

* Afficher clairement les consignes de fonctionnement et de sécurité.

– Taux d'oxyde d'éthylène ambiant : les taux limites d'exposition évoqués précédemment doivent être contrôlés. (Circulaire du 19 juillet 1982) – (Valeur limite d'exposition : 5 ppm – valeur moyenne d'exposition pendant 8 heures par jour : 10 ppm).

b. INSTALLATION

Les appareils doivent être situés dans des locaux où il ne peut y avoir ni flammes ni étincelles.

2.1.5. Avantages et inconvénients de la stérilisation par l'OE

a. AVANTAGES

Principal avantage : c'est une stérilisation non thermique, c'est-à-dire applicable aux objets thermosensibles (thermodéformables) :

– matières plastiques constituées de polymères de synthèse : polychlorure de vinyle, polyamides, éthylvinyl acetate, polystyrène : soit le matériel médico-chirurgical à usage unique.

– matériel thermosensible, soudé, collé.

– matériel particulièrement fragile : endoscopes (certaines parties), sondes, capteurs de pression, électrodes.

Contrairement à la stérilisation par les rayonnements ionisants, cette stérilisation est réalisable dans les hôpitaux et les établissements pharmaceutiques.

b. INCONVENIENTS

– La difficulté de manipulation demande un personnel entraîné et expérimenté.

– Gaz non inerte vis-à-vis du matériel stérilisé.

– Problème de son élimination totale après stérilisation.

– Problème de sa toxicité.

2.1.6. Conclusion

Ce procédé de stérilisation apparaît comme un bon procédé : on ne connaît pas en effet à l'heure actuelle de souche résistante à l'oxyde d'éthylène. Mais comme tous les agents de stérilisation lorsqu'ils sont mal manipulés, il peut conduire à une stérilisation insuffisante. De plus, du fait de l'usage de plus en plus fréquent de ce mode de stérilisation, les effets indésirables chez les malades et le personnel se sont accrues avec une égale rapidité et ont justifié des textes réglementaires limitant son usage.

En effet, la stérilisation par l'oxyde d'éthylène est un procédé plus difficile à maîtriser que la stérilisation par la vapeur, comme le soulignent la circulaire du 7 décembre 1979 et l'Instruction Technique du 24 juillet 1980 et le guide édité par le Centre National de l'Équipement Hospitalier (CNEH). La circulaire n° 689 du 14 avril 1986 relative à l'interdiction de restériliser du matériel médico-chirurgical non réutilisable dit « à usage unique » est venue en outre rappeler l'interdiction de cette pratique.

Ces textes attirent l'attention des Hospitaliers sur les dangers et les précautions à prendre, mais également sur leur responsabilité lors de l'utilisation de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène : la formation et l'information des manipulateurs est indispensable pour une bonne utilisation du procédé, et assurer de bonnes pratiques de stérilisation. Aussi chaque fois que cela est possible, il est recommandé de privilégier la stérilisation par la vapeur.

2.2. La stérilisation par le formaldéhyde (stérilisation par la vapeur d'eau basse température avec formaldéhyde)

2.2.1. Propriétés du formaldéhyde (2, 13)

a. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

3 états possibles : phase gazeuse, dilution aqueuse, phase solide.

Phase gazeuse :

* N'existe pas en tant que tel dans le commerce. Obtenue par sublimation du paraformaldéhyde solide ou par évaporation du formol liquide.

• Odeur très irritante – densité 1,04.

• Stable :

– à forte concentration, uniquement à température élevée 80° C

– à faible concentration : jusqu'à 1,75 mg/l à température ambiante. Sinon polymérisation.

• Il s'établit une courbe d'équilibre entre formaldéhyde gazeux et formaldéhyde liquide, en fonction de la température.

• Grande solubilité dans l'eau.

Solution aqueuse

• Stable jusqu'à 35 à 40 %.

• Formol codex = 34 % P/V à 37 % P/V. Stabilisé par alcool méthylique (environ 10 %) et acide formique.

Formes solides

Polymères de formaldéhyde : HO-(CH₂O)_n-H

• Paraformaldéhyde : n = 8-100

• Polyoxyméthylène glycol : n = 2-8

• Polyoxyméthylène α et β : n > 100.

b. PROPRIÉTÉS GERMICIDES

L'effet bactéricide est identique à celui de l'oxyde d'éthylène.

• alkylation des acides nucléiques

• dénaturation des protéines de la paroi des microorganismes.

L'action porte sur les formes végétatives, mais aussi sur les :

• spores

• virus

• champignons.

L'action germicide est entravée par les matières organiques. Il faut donc stériliser uniquement du matériel propre.

c. PROPRIÉTÉS TOXIQUES

DL₅₀ chez le rat par voie orale : 800 mg/kg.

* Pour l'homme manipulant le formol (personnel de stérilisation, de manutention, technique...).

– Formol liquide :

par contact : irritation de la peau, allergie, lésions unguéales, irritation oculaire, lésions de la cornée.

par ingestion : lésions orales et gastro-intestinales, nausée, douleur, spasme laryngé, collapsus respiratoire, hématemèse, lésions rénales, coma, mort.

– Formol gazeux :

Seuil olfactif : 0,5 à 1 ppm.

Légère irritation : 2 à 3 ppm.

Incommodation : 4 à 5 ppm (irritation oculaire, nasale, laryngée, toux, dyspnée).

Suffocation, palpitations : 10 à 20 ppm.

O.A.P. : 50 à 100 ppm.

* Pour l'homme « recevant » le formol (malade pour lequel est utilisé du matériel médico-chirurgical insuffisamment désorbé) :

• aucune donnée actuelle concernant la toxicité du formaldéhyde résiduel.

2.2.2. Principe général de déroulement d'un cycle de stérilisation (6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

a. L'APPAREIL

On utilise un autoclave avec programmateur, permettant de réaliser :

- soit des cycles classiques vapeur sous pression, 121 ou 134°

- soit des cycles sous vide avec vapeur d'eau et formaldéhyde, température : 55° ou 80°.

Peuvent être adjointes des enceintes chauffées et ventilées à la même température que le cycle de stérilisation, pour :

- le préchauffage et l'humidification du matériel
- la désorption du formaldéhyde résiduel.

b. DÉROULEMENT DU CYCLE (figure 9)

- Conditionnement de la charge

- 1 - Premier vide poussé.
- 2 - Préchauffage de l'enceinte (par double paroi).

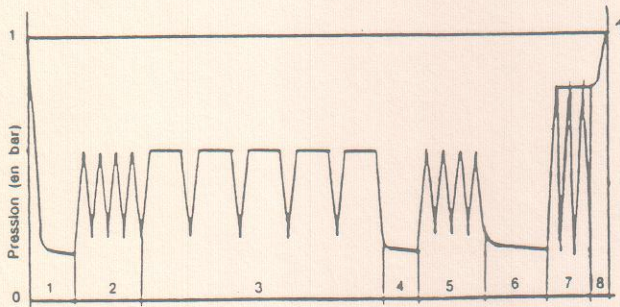


Figure 9

Exemple de diagramme de cycle de stérilisation par le formaldéhyde

1. Vide préalable poussé ; 2. Préchauffage et humidification ; 3. Stérilisation à basse température : 55 à 80°C ; 4. Vide de rinçage ; 5. Désorption ; 6. Vide de séchage ; 7. Ventilation ; 8. Retour à la pression atmosphérique.

- Stérilisation : purge de l'air et obtention d'un vide très poussé pour assurer une bonne diffusion de l'agent stérilisant.

- 3 - Admission d'un mélange vapeur-formaldéhyde :

Phase de stérilisation proprement dite : en pression subatmosphérique, avec nombreuses petites injections de vapeur formolée, suivies de vides.

On se retrouve en atmosphère dynamique, favorable à la pénétration du gaz dans le matériel à stériliser.

- Rinçage.

- 4 - Vide de rinçage.

5 - Plusieurs injections de vapeur seule, alternées de vides.

- 6 - Suivies de rinçages à l'air, alternées aussi de vides.

c. ETUDE DES PARAMETRES TECHNIQUES

La température :

- Deux températures sont couramment utilisées :

- 80° C : cycle rapide
- 55-56° C : (souvent température maximale tolérée par le matériel thermosensible).

- Le préchauffage est très important :

- du matériel
- de l'enceinte de l'autoclave grâce à la double paroi. Cela permet d'éviter la polymérisation du formaldéhyde sur les « parois » froides.

Le vide :

Il permet :

- la pénétration du gaz au sein des matériaux
- le déplacement de la courbe d'équilibre formol gazeux/formol liquide
- il se situe entre 15 et 50 torrs (20 hPa à 66,6 hPa).

Concentration en formaldéhyde - nombre d'injections - Temps de contact :

- concentration entre 5 et 50 mg/l dans l'enceinte du stérilisateur suivant les cycles

- nombre d'injections de vapeur + formaldéhyde : 3 à 20

- durée de la phase de stérilisation proprement dite : 1 à 3 h.

Il n'existe pas de normes précises, les paramètres varient en fonction des autoclaves, des cycles.

Le cycle idéal serait :

- temps de stérilisation minimal
- température de stérilisation minimale
- faible concentration en formaldéhyde permettant d'obtenir un faible taux résiduel.

Rinçages terminaux :

- Injections vapeur seule, suivies de purge : permettent la solubilisation et l'élimination du formaldéhyde.

- Rinçages à l'air, alternés de vide : assurent l'élimination du formaldéhyde.

De leur nombre et de leur qualité dépendra le faible taux résiduel de formaldéhyde sur le matériel.

2.2.3. Le formaldéhyde résiduel (3, 4)

Le taux de formaldéhyde est faible dès la sortie de l'autoclave pour la plupart des matières plastiques (P.V.C, polycarbonate, polyéthylène, polypropylène, Rhodester, teflon, polystyrène...)

- taux général : < 5 ppm après quelques heures de désorption.

- taux plus important pour certains matériaux :

- polyamides
- latex ou caoutchouc.

On préférera dans ce cas, la stérilisation à la vapeur, sous pression.

Cela est dû au fait que le formaldéhyde a un faible pouvoir pénétrant pour la plupart des matériaux plastiques.

2.2.4. Bilan - Evaluation - Toxicité - Législation

Ce procédé souffre de quelques carences :

- Procédé de stérilisation relativement récent en France : (7, 8), le nombre de travaux est peu important par rapport aux autres modes de stérilisation.

- On ne dispose d'aucun papier de stérilisation spécifique à ce procédé ==> pas de témoin de passage imprimé.

- Les propriétés mutagène ou cancérogène du formaldéhyde ne sont pas parfaitement connues.

- Aucun texte législatif ne fixe un taux maximum résiduel acceptable sur le matériel.

- Il n'y a pas d'étude à ce jour ayant prouvé des risques éventuels pour l'homme aux concentrations rencontrées dans l'atmosphère.

- Le Ministère du Travail autorise jusqu'à 2 ppm dans l'atmosphère d'exposition professionnelle, (circulaire du 19.07.82).

Le seuil urbain varie entre 0,01 et 1 ppm.

Avantages :

- Facilité d'utilisation de l'appareil qui peut être mixte (vapeur sous pression ou vapeur-formaldéhyde)

- Sécurité de l'appareillage qui fonctionne en dépression :

- il n'y a pas de risques d'explosion
- le gaz étant très odorant la détection de fuites se fait par l'odorat

- Breveté du temps de desorption pour la plupart des matériaux dits « plastiques »

- Coût faible de la stérilisation pour la part engendrée par le gaz. (quelques francs le litre de formol).

2.2.5. Conclusion

Bien que ce procédé de stérilisation à basse température soit difficile à maîtriser (problèmes de polymérisation) et non encore parfaitement connu, il présente de nombreux avantages sur la stérilisation par l'O.E. notamment en ce qui concerne la toxicité (Tableau III).

Tableau III

Comparaison des procédés de stérilisation par l'oxyde d'éthylène et le formaldéhyde

	FORMALDEHYDE	OXYDE D'ETHYLENE
Action bactéricide	Alkylation	Alkylation
Concentration usuelle du gaz	25 mg/l	800 mg/l
Températures usuelles	50 à 80° C	40 à 60° C
Humidité relative optimale (environ)	80 %	60 %
Durée du cycle	3 heures	2-6 heures suivant la pression
Inflammabilité	1,3 %-73 % dans l'air	Gaz pur : 3 à 100 % dans l'air Danger d'explosion Mélanges inflammables : 10 % O.E. + 90 % CO, 12 % O.E. + 88 % Freon 12
Toxicité	Valeur limite d'exposition 3 mg/m ³ Très forte odeur des 1 mg/m ³	Valeur limite d'exposition 20 mg/m ³ Valeur moyenne d'exposition 10 mg/m ³ Faible odeur étherée Déflecteur obligatoire
Diffusibilité	Très faible	Très grande
Polymerisation	Réversible à 150° C	Lente et irréversible
Désorption des résidus	Quasi instantanée	2 à 3 jours à 50° C
Formes commerciales	Peu coûteuses (formol en solution)	Mélanges inflammables assez coûteux
Action corrosive sur les métaux	Très grande	Faible
Conditionnement des objets	Sachets pelables	Sachets pelables

3. La stérilisation par les rayonnements ionisants

3.1. Introduction

Ce procédé fait appel soit à des rayonnements électromagnétiques de grande énergie (rayons gamma), soit des rayonnements corpusculaires électroniques (rayons β^-). Dans tous les cas, il s'agit de rayonnements fortement ionisants qui possèdent la propriété de pouvoir arracher des électrons aux atomes.

L'action bactéricide des rayonnements ionisants a été mise en évidence par MINCK, en 1896, aux moyens des rayons X découverts un an auparavant par ROENTGEN (9, 13).

Le développement des applications de l'énergie nucléaire des premières années de l'après-guerre 1939-1945, puis l'introduction du matériel médico-chirurgical non réutilisable dans la pratique hospitalière, ont permis à la stérilisation par les rayonnements ionisants d'entrer dans sa phase industrielle (13), pour stériliser le matériel thermosensible notamment.

3.2. Nature, caractéristiques et origine des rayonnements ionisants

3.2.1. Les rayons gamma (5, 6, 13)

Ce sont des ondes électromagnétiques, de longueur d'onde comprise entre 10^{-10} et 10^{-14} m. Ils se situent entre les rayons X durs (10^{-8} à 10^{-10} m) et les rayons cosmiques.

En radiostérilisation, deux moyens d'obtention sont utilisés :

- Le Cobalt 60, émetteur de deux rayonnements gamma de niveau d'énergie à 1,17 MeV et 1,33 MeV. Le Cobalt 60 est produit par irradiation neutronique de Cobalt 59 dans un réacteur. Sa période est de 5,27 ans.

- Le Césium 137, émetteur d'un rayonnement gamma de niveau d'énergie à 0,66 MeV. Le Césium est extrait des produits de fission d'un réacteur. Sa période est de 30 ans.

L'interaction du rayonnement gamma s'effectue généralement par rencontre avec les électrons périphériques des atomes présents.

L'énergie du photon gamma peut être transmise soit intégralement, soit partiellement à de tels électrons. Dans ce dernier cas, outre l'électron mobilisé au cours de l'interaction, il subsiste un gamma d'énergie plus faible que le gamma d'incident. Ce photon suit une trajectoire différente de celle du photon initial, et pourra interagir à un autre endroit du matériau, ou même traverser celui-ci sans autre perturbation.

3.2.2. Les électrons accélérés (1, 4, 7, 14, 15)

Les électrons accélérés constituent un rayonnement corpusculaire. La longueur d'onde est comprise entre 10^{-9} et 10^{-10} m. Bien que les électrons puissent être produits par des sources radioactives (rayonnement β^-) des raisons liées :

- à la puissance relativement faible de telles sources
- aux problèmes de rendement (impossibilité pratique de focaliser ce rayonnement β^-)
- à la difficulté d'exploitation des émetteurs β^- (spectre continu d'énergie d'irradiation)

- et enfin au coût élevé des radioéléments correspondants font que l'on n'utilise pratiquement dans l'industrie que des machines accélératrices. Les électrons sont émis par un canon à électrons.

Ces appareils fournissent des faisceaux dont la géométrie est bien définie, adaptée au problème posé, et dont la puissance est importante (jusqu'à plusieurs dizaines de kW).

L'énergie des électrons est de 4 à 10 Méga électrons Volts (MeV), selon la puissance de l'onde accélératrice et le nombre d'électrons injectés dans la section. Bien que faiblement pénétrants la « capacité d'interaction » des électrons avec la matière est très importante, ce qui entraîne leur absorption rapide dans la cible sur laquelle ils sont projetés. Leur interaction avec la matière de cette dernière se traduit par une ionisation intense, et c'est par ce processus que l'énergie de l'électron est transférée à la cible.

L'énergie des rayonnements gamma émis par les sources radioactives, ainsi que l'énergie des faisceaux d'électrons dont le niveau est inférieur à 10 MeV, ne permettent en aucune manière de provoquer une radioactivité induite dans un corps quelconque. La radioactivation n'est pas réalisable en dessous de 10 MeV, ce qui doit chasser toute crainte auprès des utilisateurs ; on peut donc affirmer : « De la même façon qu'on ne s'électrocute pas en mangeant un steak cuit au grill électrique, on ne s'irradie pas au contact de produits traités aux rayons gamma » (6).

3.3. Action des radiations ionisantes sur les micro-organismes

3.3.1. Mécanisme d'action des rayonnements ionisants sur les micro-organismes (9)

- L'eau (élément le plus important des micro-organismes) subit une radiolyse : $H_2O \rightarrow H\cdot + OH\cdot$: radicaux libres à durée de vie brève.

En présence d'oxygène dissous : $H\cdot + O_2 \rightarrow H-O-O\cdot$ et en présence d'hydrogène $\rightarrow H_2O_2$ (eau oxygénée).

- Au niveau du micro-organisme : ionisation et excitation des atomes constitutifs de la cellule et de son milieu par éjection des électrons périphériques : formation de radicaux libres très réactifs, de molécules excitées qui se recombinent entre elles. Dans les grosses molécules protéiques : rupture des liaisons hydrogènes, formation des ponts disulfure. Les bases des acides nucléiques sont altérées.

3.3.2. Notion de sensibilité du micro-organismes : (3, 9)

La sensibilité aux rayonnements varie considérablement d'un micro-organisme à l'autre.

Elle dépend :

- de la nature du germe (espèce, souche).
- du milieu dans lequel il est irradié. Ainsi, les virus sont plus résistants que les levures, elles-mêmes plus résistantes que les bactéries.
- l'oxygène augmente la radio-sensibilité alors que les réducteurs et la déshydratation la réduisent.

La radiosensibilité est évaluée numériquement par la D_{10} (de façon analogue à la stérilisation par les autres procédés) : dose nécessaire pour réduire au 1/10 la population bactérienne initiale (tableau IV).

Pour une forme sporulée : D_{10} de 0,1 à 3 Mrad (10 à 30 kGy).

Tableau IV
Population microbienne (d'après L'AAMI)

D_{10}	0,10	0,15	0,20	0,25	0,28
Fréquence	0,65487	0,22493	0,06302	0,03179	0,01213
D_{10}	0,31	0,34	0,37	0,40	0,42
Fréquence	0,00786	0,00350	0,00111	0,00072	0,00007

3.3.3. Influence de la nature du rayonnement

La nature du rayonnement intervient peu en pratique, bien qu'il y ait des différences d'action théoriques entre les flux d'électrons et les rayons gamma (11).

3.3.4. Doses adoptées pour la radiostérilisation (3, 13)

- La dose absorbée : quantité d'énergie qui est cédée au milieu par le rayonnement qui le traverse.

L'unité ancienne est le rad, qui correspond à une énergie absorbée de 100 ergs par gramme de milieu (10^{-5} joules).

Le Megarad étant le million de rad, correspond à une élévation de température de 2,4°C par gramme d'eau.

Actuellement, l'unité utilisée est le Gray (1 Gy = 100 rad ou Mrad = 10 kGy).

- La dose stérilisante : dose nécessaire pour assurer la stérilité du milieu avec un coefficient de sécurité du même ordre que celui qui intervient habituellement dans la stérilisation par la chaleur.

Elle dépend de la nature des micro-organismes, de leur nombre initial et de la nature de milieu.

La dose de radiostérilisation $D = D_{10} \times (\text{Log } N_0 - \text{Log } 10^{-6})$ d'un matériel est fonction de trois facteurs :

- N_0 : nombre de germes contaminants
- D_{10} : la radiosensibilité de ces germes (nature et milieu)
- 10^{-6} : la marge de sécurité recherchée

En pratique industrielle, et pour ce qui concerne le matériel à usage médico-chirurgical : si les articles sont fabriqués dans le respect des règles de travail et d'hygiène généralement recommandées (Bonnes Pratiques de Fabrication), le nombre de germes initialement présents doit être inférieur ou égal à 100 germes par article.

La marge de sécurité admise par la plupart des Pharmacopées est de 10^{-6} , c'est-à-dire un objet sur un million pour lequel on a le risque de laisser un germe vivant ; cette marge est celle qui est retenue pour la chaleur.

Le traitement de radiostérilisation doit être effectué à une dose permettant d'atteindre un taux de réduction en germes, ou efficacité de 10^2 (contamination) $\times 10^6$ (marge) = 10^8 .

Or l'expérience a montré que tous les germes présents sur le matériel fabriqué dans les conditions précédemment fixées présentaient une radiosensibilité supérieure à celle d'un germe test (spore de *Bacillus pumilus*, pour lequel la D_{10} est de l'ordre de 0,31 Mrad).

La dose recommandée par la Pharmacopée Française est donc de : 8 (facteur d'inactivation) $\times 0,31$ (D_{10} BP E 601) = 2,5 Mrad.

L'amélioration des pratiques de fabrication propose un produit fini peu contaminé ou même « stérile » : lorsque le matériel est peu contaminé, et qu'il n'y a pas d'espèces résistantes, la dose pourrait être réduite à condition de procéder à des validations ; dans le cas inverse, elle devrait être augmentée. C'est pourquoi les réglementations nationales imposent une détermination qualitative et quantitative des germes contaminant le matériel avant stérilisation.

La dose reçue d'une source de rayonnements en un point donné est inversement proportionnelle au carré de la distance les séparant et elle décroît avec la densité du milieu traversé. Il faudra alors, par une cartographie des doses délivrées garantir une stérilité des produits au milieu des caisses (surtout s'il s'agit de produit à forte densité).

Ainsi la Pharmacopée Européenne n'impose pas de dose minimale ou maximale, mais demande « que le traitement par rayonnement gamma ou émission d'électrons (se fasse) à une dose absorbée suffisante qui permet d'atteindre le degré de sécurité prescrit pour le produit à stériliser » (16), alors que certaines Pharmacopées, telle la Pharmacopée Danoise, imposent une dose de 3,5 à 5,0 Mrad.

3.4. Caractéristiques des installations pratiquant la radiostérilisation

La radiostérilisation, en raison de la nature du procédé, ne peut être réalisée que par un établissement spécialisé qui en a l'autorisation.

Pour être rentable, l'installation doit être importante.

Seules trois sociétés assurent en France la radiostérilisation de façon industrielle (il y en a 133 dans le monde, dont 52 en Europe).

Ce sont les sociétés :

- CONSERVATOME (à Dagneux-Montluel) et GAMMASTER (à Marseille) pour les rayons gamma

- CARIC (à Orsay) pour les électrons accélérés.

La radiostérilisation du matériel médico-chirurgical, du textile opératoire et des compresses ne correspond qu'à une partie de l'activité de ces installations, qui traitent des aliments : épices, herbes, viandes...

3.4.1. Stérilisation au moyen d'un irradiateur gamma : (5, 7, 8, 18)

Une installation, comme celle de CONSERVATOME comprend : (figure 10) :

- La source d'irradiation, qui est un panneau contenant des barreaux de Cobalt 60 suivant une géométrie adaptée, renfermés dans des cartouches en acier inoxydable avec ses dispositifs de manutention pour mise en position d'irradiation ou de non irradiation.

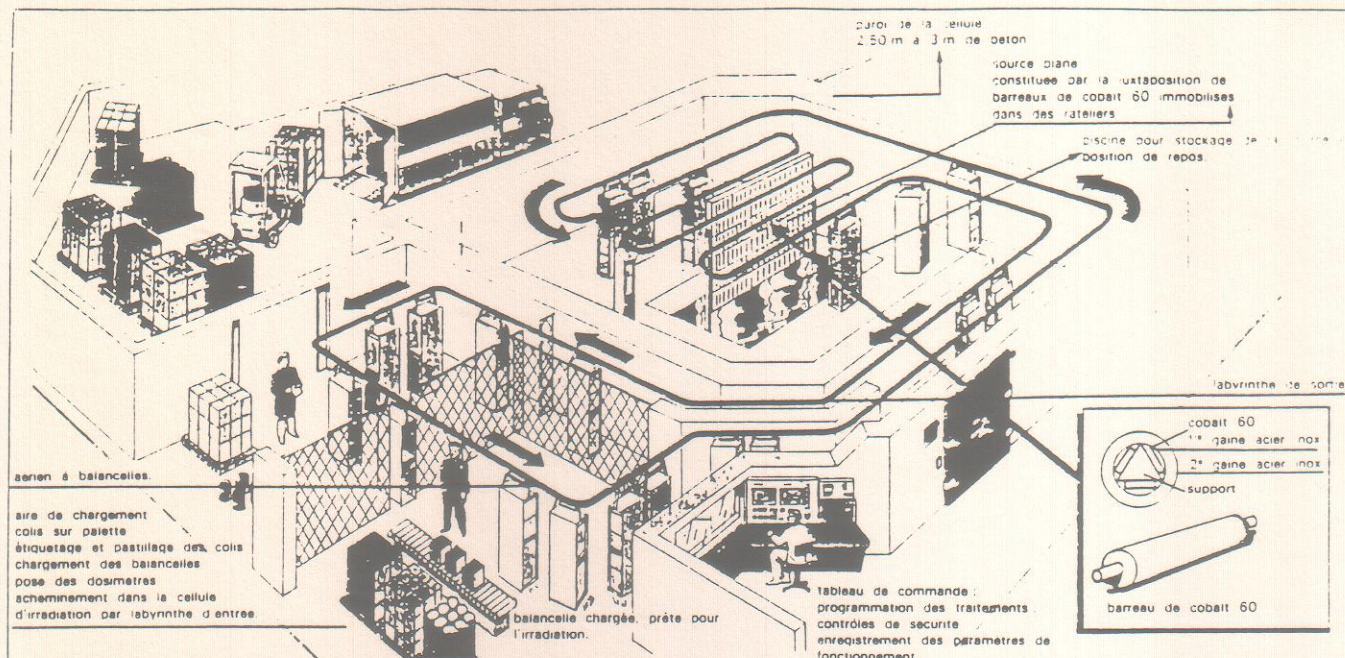


Figure 10

Schéma d'une installation de stérilisation par rayons (brochure diffusée par CONSERVATOME)

- Un dispositif de stockage, qui est une piscine en béton remplie d'eau, de 8 à 9 m de profondeur. L'eau est une excellente protection, car 1 cm³ d'eau absorbe 0,93 rad sous 1 Roëntgen, contre 780 cm³ d'air pour la même absorption.

- La cellule d'irradiation où se trouvent au centre la source et la piscine est entourée de murs de protection biologique en béton (épaisseur : 2 mètres), avec un labyrinthe d'accès pour l'entrée et la sortie des matériels à irradier.

- Les dispositifs de commandes, de contrôle et de sécurité pour le personnel et les produits à traiter ou traités.

Les produits à irradier sont généralement placés dans des cartons. Les cartons sont chargés sur des balancelles, qui se déplacent le long d'un convoyeur, les conduisant à l'intérieur de la cellule où le Cobalt est stocké. Ces balancelles effectuent un certain nombre de passages en zig-zag pour exposer de façon uniforme toutes les faces des objets à traiter devant la source. Après un temps d'exposition calculé en fonction de la dose à délivrer (environ 24 heures pour obtenir une irradiation de 2,5 Mrad), les balancelles ressortent par un labyrinthe, et les cartons déchargés.

3.4.2. Stérilisation au moyen d'un faisceau d'électrons accélérés (4, 8, 15)

L'installation du CARIC comprend : (figure 11)

- Un accélérateur, du type linéaire à onde hyperfréquence. Il génère un faisceau pulsé d'électrons de haute énergie, balayant un secteur vertical traversé par les produits à irradier. Le modulateur regroupe les alimentations, le pupitre de commande et de contrôle de l'ensemble. Il est suivi du clystron, qui amplifie l'onde hyper-fréquence fournie par le modulateur et la transmet à la section accélératrice (cavités résonnantes). Le faisceau balaye la surface à irradier.

- Un transporteur : c'est un convoyeur du type horizontal. Les produits à irradier circulent par entraînement ou gravité. Le tapis métallique placé sous le faisceau d'électrons est réglé en vitesse, de 0,12 à 12 mètres par minute.

- Que ce soit par rayons gamma, ou par faisceaux d'électrons accélérés, ces deux types d'installations sont entourées d'une épaisseur de béton importante pour éviter toute « fuite » de rayonnement ionisant.

3.5. Avantages et inconvénients de la radiostérilisation

3.5.1. Comparaison entre stérilisation par rayonnement gamma et stérilisation par électrons accélérés (10)

- Ces deux procédés font appel à des installations lourdes, très onéreuses tant à la création qu'à l'exploitation.

Le prix de revient tonne/Megarad semble être légèrement en faveur de l'accélérateur d'électrons.

- Une installation fonctionnant avec un accélérateur d'électrons peut être immédiatement mise en marche ou arrêtée, alors qu'une installation par rayonnement gamma est plus lourde à démarrer ou arrêter. Dans ce dernier cas, cependant, les réglages de paramètres sont réduits au minimum, alors que l'accélérateur d'électrons nécessite le réglage de trois paramètres au moins.

- La stérilisation par émission d'électrons est très rapide (quelques secondes pour obtenir une dose de 2,5 Mrad, alors qu'il faut 24 heures environs d'exposition au Cobalt pour obtenir la même dose).

- Le rayonnement gamma est plus énergétique, donc plus pénétrant. Le faisceau d'électrons étant moins pénétrant, on peut craindre une hétérogénéité du traitement au sein du produit. Il ne permet de stériliser que des emballages d'une épaisseur limitée.

- Le niveau énergétique du faisceau d'électrons peut approcher de 10 MeV, seuil critique à partir duquel on peut craindre l'apparition d'une radioactivité indirecte dans le produit exposé (5).

3.5.2. Comparaison entre radiostérilisation et autres procédés de stérilisation

a. AVANTAGES DE LA RADIOSTÉRILISATION SUR LES AUTRES PROCÉDES DE STÉRILISATION (13)

- La radiostérilisation est un procédé de stérilisation à « froid », permettant de traiter les matériaux thermosensibles. L'élévation de température est de 2,5° C par Megarad pour un produit de chaleur spécifique égale à 1. Les matières plastiques ayant une chaleur spécifique égale à 0,3 ou 0,5, l'élévation de température au cours d'une opération de stérilisation est de l'ordre de 10 à 20° C.

- C'est un procédé continu qui évite de multiplier les lots, et garantit la reproductibilité de traitement. Un lot de radiostérilisation industrielle peut donc être constitué de plus de 100 m³ de matériel.

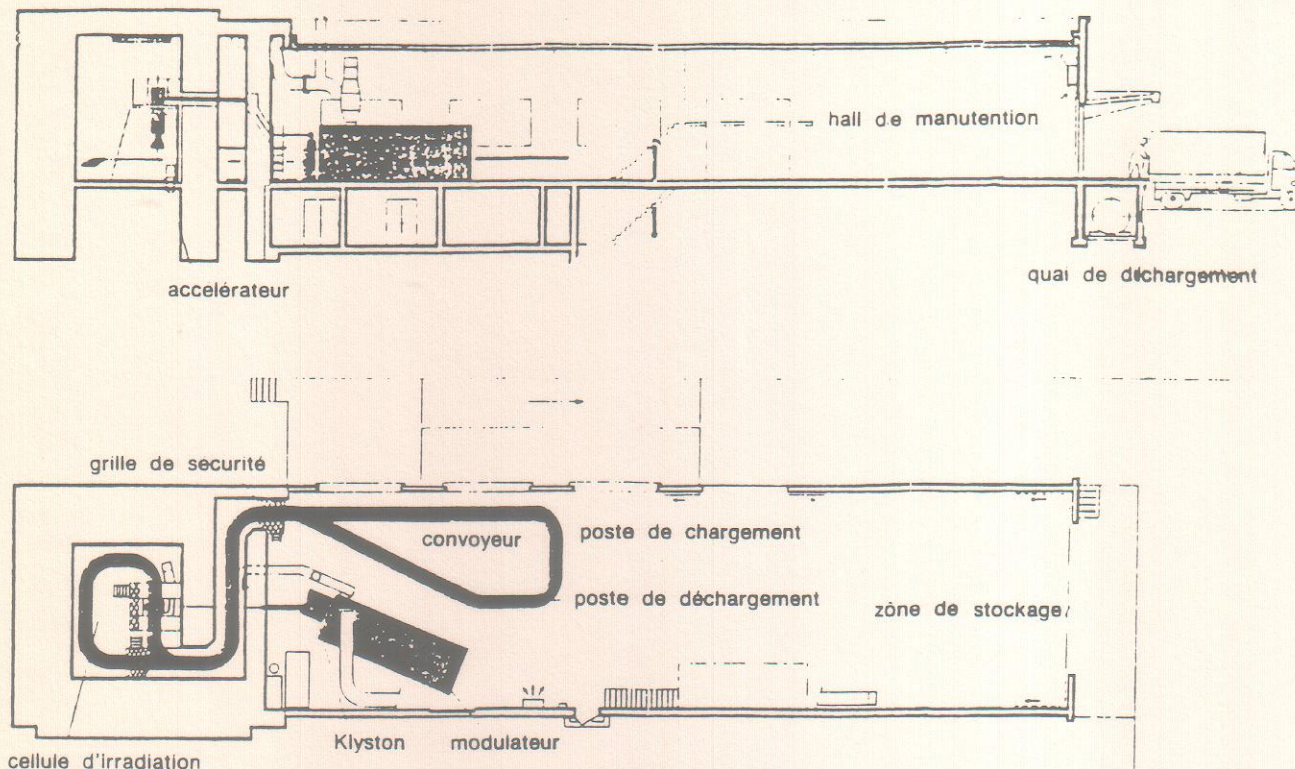


Figure 11

Plan d'implantation d'une installation de stérilisation par faisceau d'électrons accélérés (brochure diffusée par CARIC)

- Le traitement se fait sur du matériel déjà conditionné dans son ou ses emballages définitifs et étanches, permettant de garantir la conservation de la stérilité dans le temps.

- C'est un procédé fiable, puisque le seul paramètre d'efficacité est la dose minimale de rayonnement délivré au matériel, paramètre qu'il est aisé de contrôler par des moyens physiques ou physicochimiques simples et précis. L'automatisation du fonctionnement des installations industrielles assure une grande sécurité (9).

- La radiosterilisation n'engendre pas de produits nocifs. La remanence est inexistante de façon pratique.

- La radiosterilisation est un procédé légal retenu par la Pharmacopée, son ancienneté relative permet d'avoir suffisamment de recul pour la maîtriser parfaitement.

- L'utilisation des installations peut être assez diversifiée ; elle peut être mise à profit dans le domaine agro-alimentaire, dans la chimie sous rayonnement, dans la décontamination de produits divers, dans la stérilisation de produits biologiques (valvules cardiaques), autant d'applications permettant de rentabiliser les installations.

D. INCONVENIENTS DE LA RADIOSTERILISATION SUR LES AUTRES PROCÉDES DE STERILISATION (10)

- Le faible nombre des installations en France et dans le monde est un facteur limitant. Peu d'hôpitaux ont recours à ce procédé de stérilisation (problèmes de transport).

- Les installations sont très lourdes et très coûteuses.

- Tous les matériaux ne sont pas compatibles avec la radiosterilisation : des modifications peuvent se produire avec certains matériaux, immédiatement ou parfois longtemps après l'exposition aux radiations :

- Variation des propriétés physico-chimiques : (2, 12)

* Formation de doubles liaisons dans les polymères.

* Dégagement gazeux : le polyéthylène dégage de l'hydrogène, le chlorure de polyvinyle : de l'acide chlorhydrique, le polyacrylonitrile : de l'acide cyanhydrique.

* Coloration : de nombreuses matières plastiques et le verre prennent une coloration allant de jaune foncé à brun.

* Odeur : une odeur rance apparaît avec le polyéthylène.

* Poids moléculaire, viscosité, solubilité : les polymères peuvent se réticuler : transformation d'un réseau linéaire en un réseau tridimensionnel par pontage des chaînes principales du polymère entre elles. Il en résulte une augmentation importante du poids moléculaire du polymère, qui a tendance à se rigidifier, et devient infusible et insoluble dans les solvants habituels.

- Variation des propriétés mécaniques :

La dégradation entraîne toujours une diminution des principales qualités mécaniques des polymères.

Inversement, la réticulation contrôlée peut conduire, dans certains cas, à une amélioration de certaines propriétés (élasticité, résistance à la rupture).

Toutefois, à un très haut degré de réticulation, la plupart des polymères deviennent durs et cassants.

3.6. Conclusion

La radiosterilisation est un procédé de stérilisation très fiable et très intéressant à de nombreux titres : il n'utilise pas de gaz toxique ou corrosif, ni de vapeur, ni de chaleur, et il permet de traiter des quantités importantes d'objets à la fois.

Malgré la lourdeur des installations et le courant d'opinion hostile à l'utilisation des rayonnements ionisants, c'est un procédé qui ne se développe que lentement et atteint une part de 40 à 50 % du matériel stérilisé aux U.S.A. et de 15 à 20 % en France où elle continue sa croissance, principalement sur le marché agro-alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 3.2.1. LA STÉRILISATION PAR L'OXYDE D'ETHYLENE

- (1) ARNAUD Y. - Le matériel medico-chirurgical à usage unique sa stérilisation et son conditionnement. - Pharm. Hosp. Fr., 1973, 24, 65-90.
- (2) ARNAUD Y. - Durée de la desorption de l'oxyde d'éthylène résiduel présent dans le matériel medico-chirurgical. - Rev. ADPHSO, 1976, 1, n° 4, 9-19.
- (3) BAAN E. - Absorption de l'oxyde d'éthylène sur les élastomères et les matières plastiques et sa desorption. - Rev. Sci. Tech. Pharm., 1975, 4, n° 3, 179-185.
- (4) BOLZE C. - La stérilisation du matériel medico-chirurgical : applications pratiques à l'hôpital des Sabons. Thèse de médecine, 1980. Grenoble I.
- (5) CALOP J., ROCHAT M.H. - La stérilisation par l'oxyde d'éthylène. - Act. Pharm., 1979, 153, 38-40.
- (6) CERTAIN B., PETIT G., RENAUX I. - Les principes de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. - Gest. Hosp., 1976, 158, 641-647.
- (7) CERTAIN B., FOURCAULT-EDDI M., PARCELLIER A., RENAUX I. - Recommandations aux utilisateurs de matériel medico-chirurgical stérilisé par l'oxyde d'éthylène. - Gest. Hosp., 1978, 173, 153-158.
- (8) CHAIGNEAU M. - Stérilisation et désinfection par les gaz. - Maisonneuve Editeur - Sainte Ruffine (1977).
- (9) CHAIGNEAU M. - Action de l'oxyde d'éthylène sur des matières plastiques des silicones et les élastomères : absorption et combinaison - Ann. Pharm. Fr., 1980, 38, n° 4, 315-321.
- (10) CHAIGNEAU M. - Mise en évidence des combinaisons de l'oxyde d'éthylène avec des pansements. - Ann. Pharm. Fr., 1980, 38, n° 2, 143-146.
- (11) C.N.E.H. - Cahier technique du 2 mai 1977. Ministère de la Santé - 8, Avenue Ségur - 75007 Paris.
- (12) C.N.E.H. - Cahier technique n° 16 - Avril 1981 - Ministère de la Santé - 8, Avenue Ségur - 75007 Paris.
- (13) GOËS D., LHOEST W., FILS F. - Contribution à l'étude de la perméabilité des matières plastiques à l'oxyde d'éthylène. - J. Pharm. Belg., 1976, 31, 6, 628-654.
- (14) GOULLET D. - Contribution à l'étude de la stérilisation du matériel medico-chirurgical non réutilisable par l'oxyde d'éthylène. Connaissance des matériaux, aspects analytiques, interférence avec les rayonnements ionisants. Thèse de Doctorat d'Etat es Sciences Pharmaceutiques - 1983 - Lyon I.
- (15) J.O. Circulaire Ministérielle du 7 décembre 1979 relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation. Journal Officiel NC du 10 janvier 1980, 307-309.
- (16) J.O. Instruction Technique du 24 juillet 1980 concernant l'emploi d'oxyde d'éthylène. Journal Officiel NC du 22 août 1980, 7659-7662.
- (17) LACOMME M., LE MOAN G., CHAIGNEAU M. - Rétention de l'oxyde d'éthylène après stérilisation des matériaux en polychlorure de vinyle et en polyéthylène. - Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, n° 3-4, 91-96.
- (18) LE HIR A. - Abrégé de Pharmacie Galénique. MASSON Ed., 1983, 4^e édition.
- (19) LE MOAN G. - Les problèmes de desorption posés par la stérilisation au gaz. - Rev. ADPHSO, 1981, 8, n° 2, 79-85.
- (20) LE JAY J. - Thèse pharmacie. - Grenoble, 1977.
- (21) LHOEST W. - L'oxyde d'éthylène agent moderne de stérilisation. - J. Pharm. Belg., 1977, 32, n° 5, 480-494.
- (22) Pharmacopée Française, 1976. IX^e édition.
- (23) Pharmacopée Française, 1976. IX^e édition, additif n° 47. Journal Officiel du 5 juin 1982.
- (24) WONG, ROCELET M., ROCA F., CERTAIN B. - La stérilisation par l'oxyde d'éthylène. Hygiène Hospitalière Pratique - E.M. Inter Editeur - Paris 1985, 331-351.
- (5) CHOPINEAU J., BASTIDE P. - La stérilisation par l'autoclave vapeur à basse température avec formol est-elle un procédé d'avenir ? Association internationale pour la recherche en hygiène hospitalière. Bulletin du 6 mars 1981.
- (6) DE RIBEROLLES C., ESCANDE G., CHOPINEAU J., MALHURET R., CERTAIN A., BASTIDE P. - Quelques réflexions sur la stérilisation formol-vapeur : appareils, papiers de stérilisation, contrôles, formol résiduel. - Revue ADPHSO (1985), 8, n° 2, 67-80.
- (7) FRAGNEAU M. - L'autoclave à vapeur à basse température avec formaldéhyde. - Techn. Hosp. (1978), 391, 72-74.
- (8) GALTIER F. - Stérilisation par les gaz à basse température. Que choisir aujourd'hui ? - Revue ADPHSO (1981), 6, n° 1 - 43-49.
- (9) GIBSON G.L. - Processing heat sensitive instruments and materials by low temperature steam and formaldehyde. - J. Hosp. (1980), 1, 95-101.
- (10) HENNEBERT P., GILLARD J., ROLAND M. - Validation de la stérilisation gazeuse par la formaldehyde. Hygiène Hospitalière. Bulletin d'information (1986), VIII, n° 4, 37-45.
- (11) NOUCHY L., TALBERT M., DARBORD J.C. - Stérilisation à basse température dans un autoclave à vapeur de formol. - Techn. Hospitalière, 1981 - 329-430 - 58-63.
- (12) TALBERT M. - La stérilisation par le formaldéhyde. Hygiène hospitalière pratique - APHF - E.M. Inter Edition, Paris, 1985.
- (13) VEYRE M.C. - Utilisation d'un appareil de stérilisation par le formaldéhyde. - Revue ADPHSO (1982), 7, n° 2, 51-56.
- (14) WEYMES C., HARRIS C. - Low concentration formaldehyde with steam at subatmospheric pressure-sterile world (1980), february, 3-5.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 3.3 LA STÉRILISATION PAR LES RAYONNEMENTS IONISANTS

- (1) ARNAUD Y. - Le matériel medico-chirurgical à usage unique, sa stérilisation et son conditionnement. - Pharm. Hosp. Fr. (1973), 24, 65-90.
- (2) BILLON M. - Choix des matériaux et des procédés de stérilisation les avantages de la radiostérilisation dans le domaine du génie médical. - Bulletin du S.N.I.P. (1979), 129, 16-24.
- (3) BONET-MAURY P., GUILLLOT M. - Techniques de radiostérilisation. - Ann. Anesth. Fr. (1972), XIII, n° 3, 332-336.
- (4) CARIC - Centre d'application des rayonnements ionisants de Corbeville. Fascicule édité par la société CARIC ORSAY (1979).
- (5) CONSERVATOME - Les applications industrielles de rayons gamma. Notice AMR/nc n° 80/1403 (1980).
- (6) CONSERVATOME - Une technologie d'avant garde : l'irradiation industrielle par la société Conservatome. Notice n° 81/1027 (1981).
- (7) CORNUET M. - Irradiateurs industriels et de laboratoires. La stérilisation - III^e colloque de Nantes (1978), 117-119.
- (8) EYMERY R. - Design of radiation sterilization facilities. International Symposium on Industrial Sterilization. Amsterdam 1972 ; Briggs Philips and Miller Editors. Durham (1973).
- (9) FLEURETTE J. - La stérilisation par les radiations ionisantes dans le domaine médical. - Lyon Medical (1974), 232, n° 13, 5-8.
- (10) GOULLET D. - Contribution à l'étude de la stérilisation du matériel medico-chirurgical non réutilisable par l'oxyde d'éthylène. Connaissance des matériaux, aspects analytiques, interférence avec les rayonnements ionisants. Thèse de Doctorat d'Etat es-Sciences Pharmaceutiques, n° 196, Lyon (1983).
- (11) HANDLOS V. - Sterilization by electron beam. - Radiat. Phys. Chem. (1981), 18, n° 1-2, 175-182.
- (12) ICRE P., BLANCHARD J.C. - Etude de l'évolution après irradiation des propriétés mécaniques et physico-chimiques des matériaux utilisés pour la fabrication des fournitures medico-chirurgicales radiostérilisées. - Bulletin d'information de l'A.T.E.N. (1972), 93, 53-69.
- (13) ICRE P. - Caractéristiques et limites du procédé de stérilisation par rayonnements ionisants. - Rev. ADPHSO (1981), 8, n° 3, 93-105.
- (14) MORRE J. - La radiostérilisation et ses applications au matériel médical à usage unique. - Rev. Med. Vet. (1975), 151, n° 4, 231-236.
- (15) PARIS F., PRADEAU D. - La stérilisation par les rayonnements. Hygiène hospitalière pratique, E.M. INTER éditeur, Paris (1985).
- (16) PHARMACOPEE EUROPEENNE - II^e édition. Fascicule VI, chap. IX-1. Monographie reprise dans la note Pro Pharmacopée, n° 187. - Bull. Ordre (1983), 266, 585-587.
- (17) PHARMACOPEE FRANÇAISE - IX^e Edition. Maisonneuve Editeur. Moulin les Metz.
- (18) VIDAL P. - Radiostérilisation par rayonnements gamma. - Rev. ADPHSO (1979), 4, n° 1, 33-36. ■

La 3^e partie de cet article paraîtra dans le LP42,2 daté de mars 1991.

La stérilisation

3^e partie

Article réalisé grâce à la participation de Pharmaciens des Hôpitaux des régions Rhône-Alpes et Auvergne :
J. BARTHELEMY, M. BILLARD, J. CALOP, J. CHOPINEAU, F. ESPAGNOL, D. GOULLET, C. PRUD'HON, F. THIRY,
B. VALENCE, M. VALLINI, M.C. VEYRE
Sous la coordination de D. GOULLET*

Cet article est publié en 3 parties dans le Lyon Pharmaceutique. La 1^{re} partie a été publiée dans le LP 41, 6, pages 455-465, et la seconde partie dans le LP 42, 1, pages 11-22.

PLAN (Rappel)

- I. INTRODUCTION (D. Goulet)
- II. LES OPERATIONS PRELIMINAIRES A LA STERILISATION (D. Goulet)
LE CONDITIONNEMENT (B. Valence, M. Vallini, J. Calop)
- III. PROCÉDES PERMETTANT DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DÉFINITIF
 - 1. La stérilisation par la chaleur (B. Valence, J. Calop)
 - La vapeur
 - La chaleur sèche
 - 2. La stérilisation par les gaz
 - L'oxyde d'éthylène (M. Billard, F. Thiry, F. Espagnol, J. Chopineau, J. Barthelemy)
 - Le formaldéhyde (M.C. Veyre)
 - 3. La stérilisation par les rayonnements ionisants (D. Goulet)
 - Le rayonnement gamma
 - Les faisceaux d'électrons accélérés
- IV. PROCÉDES NE PERMETTANT PAS DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DÉFINITIF
 - 1. La filtration stérilisante (D. Goulet)
 - 2. La préparation dans des conditions aseptiques (D. Goulet)
- V. LES CONTRÔLES DE LA STERILISATION (C. Prud'Hon, D. Goulet)
- VI. CONCLUSION (D. Goulet)

IV. PROCÉDES NE PERMETTANT PAS DE STERILISER DANS L'EMBALLAGE DÉFINITIF

Ces procédés s'appliquent aux produits qui ne supporteraient pas un traitement stérilisant final par l'un des procédés préalablement décrits, en raison de leur sensibilité à la chaleur, à l'eau, aux gaz ou aux radiations ionisantes. Exemples : vaccins, mélanges solutes pour alimentation parentérale, poudres lyophilisées etc...

Ils nécessitent des précautions spéciales : (4)

- Produits préparés dans des conditions conçues pour éviter toute contamination microbienne.
- Locaux de production et système de ventilation conçus pour réduire au minimum la contamination microbienne et contrôlés régulièrement
- Equipement, récipients et fermeture, et si possible composants soumis à un procédé approprié de stérilisation.

Les Pharmacopées Européenne et Française distinguent deux procédés permettant d'obtenir des produits stériles sans passer par le stade de la stérilisation dans le conditionnement définitif.

1. La filtration stérilisante

1.1. Définition (1)

Technique qui consiste à séparer par passage au travers d'un milieu poreux, sous l'influence d'une différence de pression, certains constituants d'un mélange (solide/liquide - solide/gazeux) sans modifier la matière chimique des phases.

Elle permet soit de collecter un échantillon, soit de purifier un produit.

La filtration est caractérisée par la taille des particules :

- particules > 10 µm : filtration
- 10 µm > particules > 0,02 µm : microfiltration
- particules < 0,02 µm : ultrafiltration.

- Utilisation pour purifier un produit (élimination par rétention de bactéries éventuellement présentes dans un liquide ou un gaz).

La Pharmacopée Européenne demande d'utiliser des membranes de porosité nominale inférieure ou égale à 0,22 µm ou tout autre type de filtre reconnu posséder les propriétés d'un filtre retenant les bactéries.

* Service Pharmaceutique, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03

Pour les tirés à part adresser les demandes à D. GOULLET

Il s'agit donc d'une technique de microfiltration.

La porosité de 0,22 µm permet d'arrêter toutes les bactéries pathogènes pour l'homme, y compris les plus petites (*Pseudomonas*, *Rickettsia*), et également d'autres microorganismes selon leur taille (1, 2) (tableau V).

Tableau V
Taille des divers microorganismes

		Taille des microorganismes
Bactéries	Formes végétatives	0,3 à 40 µm
	Formes sporulées	0,22 à 2 µm
<i>Miyagawanella</i>		0,22 à 0,3 µm
Champignons	<i>Candida</i>	2 à 4 µm
	Moisissures	1,8 à 400 µm
Virus		0,010 à 0,27 µm

– Utilisation pour collecter un échantillon (concentration de bactéries éventuellement présentes dans un liquide).

La Pharmacopée (6), pour l'essai de stérilité par filtration sur membrane, indique un diamètre nominal de pore inférieur ou égal à 0,45 µm.

1.2. Paramètres d'une filtration (1)

La filtration met en jeu trois partenaires :

- Le *filtre* lui-même : dont les performances sont définies par :
 - sa *capacité de rétention* : quantité de particules susceptibles d'être retenues par unité de surface du filtre.
 - sa *porosité E* : rapport du pourcentage de vide à son volume apparent total.
 - La *répartition du diamètre moyen* et maximum de pores.
 - Sa *compatibilité chimique* vis-à-vis des liquides (solvants) ainsi que celles des joints d'étanchéité et de celle du support.
 - Sa *résistance mécanique* : pressions maximales applicables sans qu'en soient affectées les performances de rétention.
 - Sa *résistance thermique*, dont dépendront les possibilités de stérilisation du filtre.
 - Sa *teneur en substances extractibles*.
 - Son *affinité de rétention* par adsorption de substances autres.
 - Sa *durée d'utilisation* : quantité de liquide susceptible d'être filtré avant que n'apparaisse le phénomène de colmatage.

Les Pharmacopées Européenne et Française ne permettent pas d'utiliser un même filtre pour un procédé dont la durée est supérieure à une journée de travail dans le cas de la filtration d'un liquide dans lequel une croissance microbienne peut se développer (risque d'apparition de substances pyrogènes).

– Le *liquide à filtrer* (1)

Le débit ou vitesse d'écoulement d'un liquide au travers d'un filtre (volume du liquide filtré par unité de temps) est régi par la loi de POISEUILLE :

$$Q = N \frac{\Delta P r^4}{8 \eta L}$$

Q débit, en ml/mn

N nombre de canaux (proportionnel à la surface de filtration)

ΔP pression différentielle entre les deux faces du filtre

η viscosité du liquide

L résistance du filtre

r rayon moyen des canaux.

r, N et L correspondent aux caractéristiques du filtre utilisé.

Pour augmenter le débit, on peut jouer :

- sur P : qui peut être augmentée en créant une surpression en amont du filtre, ou une dépression en aval
 - sur η : qui peut être diminuée en augmentant la température du liquide filtré.
- les *caractéristiques des particules à retenir* : (1)

Nature, texture, concentration, répartition, granulométrie : facteurs qui interviendront peu dans la filtration stérilisante si les précautions générales de préparation du liquide ont été mises en œuvre (contamination initiale la plus faible possible).

1.3. Les microfiltres (1, 3)

1.3.1. Principe

Deux catégories distinctes :

– *Filtres membranes* (ou filtres écrans)

Composés d'une très mince pellicule de film comportant des pores cylindriques, rectilignes, perpendiculaires à la surface, de dimensions égales, chaque cm² de surface contient des millions de pores qui occupent environ 80 % du volume total de la membrane. Ils agissent par criblage à la façon d'un tamis : le diamètre du trou ne laissera passer que des particules ou des organismes de dimensions plus petites (loi du tout ou rien). La grande porosité se traduit par des débits importants. Les deux faces du filtre sont symétriques. Leur tendance à l'adsorption et à l'adsorption est très faible. Les membranes sont en esters de cellulose (acétate, nitrate), en nylon, en fluorure de polyvinylidène, en téflon...

– *Filtres en profondeur*

Composés d'agglomérat de fibres plus ou moins comprimées ou de matériaux frittés, ils possèdent une structure spongieuse consistant en un labyrinthe de pores sinueux reliés les uns aux autres. Ils agissent par rétention et par ciblage : les particules arrivent à pénétrer dans la trame intérieure mais sont arrêtées après un court chemin. Par extension, on peut parler de diamètre moyen des pores. Les faces des filtres sont dissymétriques : l'une est lisse, l'autre est rugueuse : la face rugueuse doit être déposée côté amont au sens de filtration.

Il est fréquent d'associer ces deux types de filtres en une combinaison préfiltration-filtration finale pour obtenir une meilleure efficacité.

Les microfiltres peuvent être hydrophiles ou hydrophobes. Ils ne doivent contenir ni fibres ni particules susceptibles de se détacher et de contaminer le filtrat.

1.3.2. Présentation (1)

La filtration stérilisante a été initialement réalisée en utilisant les filtres en profondeur à base de fibres (coton), d'agglomérat de fibres (cellulose) ou de matériaux frittés (bougies).

On utilise actuellement le plus souvent des membranes filtrantes sous forme :

– de filtres stériles prêts à l'emploi : l'élément filtrant est serti ou collé entre deux chambres. Ils conviennent essentiellement pour de faibles quantités à filtrer.

– de membranes stérilisables (disques) à monter sur un support avec des joints, stérilisables également.

1.3.3. Qualification des membranes (1, 7)

L'intégrité de la membrane filtrante doit être vérifiée en routine pour s'assurer de l'efficacité de la filtration : la qualification des membranes est l'une des étapes de la validation du procédé de filtration stérilisante. Deux tests sont facilement réalisables :

– *Test du point de bulle (méthode de BECKHOLD)*

• Principe : la pression nécessaire à un gaz pour faire apparaître des bulles à la surface d'une membrane filtrante imprégnée de liquide est inversement proportionnelle au diamètre du pore, selon la relation :

$$P = \frac{4 k \sigma \cos \theta}{d}$$

- k facteur de correction de forme
- σ tension superficielle du liquide
- θ angle de contact du liquide et la paroi du pore
- d diamètre du pore.

Cette mesure apporte une indication immédiate du diamètre réel du pore, et, par conséquent, permet d'apprécier l'efficacité de filtration de la membrane.

- Réalisation :
 - Test à réaliser avant et après filtration
 - Filtre imprégné d'un liquide (eau)
 - On augmente progressivement la pression du gaz vecteur (air, azote) en amont du filtre jusqu'à ce qu'elle puisse vaincre les pores de capillarité du liquide présent dans les pores de la membrane.
 - A ce moment : apparition de la première bulle d'air, en aval du filtre : cette bulle est caractéristique du pore le plus gros.
 - En augmentant encore la pression : apparition des bulles sur toute la surface du filtre, en relation avec le diamètre moyen des pores.
- Interprétation :
 - Ces deux valeurs doivent être les plus proches possibles l'une de l'autre, et comparables aux valeurs indiquées par le fournisseur. Si les valeurs obtenues sont significativement inférieures à celles spécifiées pour le filtre, cela indique que le filtre est endommagé ou que le système n'est pas étanche.
- Test de maintien en pression
- Principe : une membrane imprégnée de liquide, soumise à une pression de gaz inférieure au point de bulle doit pouvoir maintenir cette pression si son intégrité est conservée.
- Réalisation : (figure n° 12)
 - Filtre mouillé et purge d'air en amont de la membrane
 - Le robinet 1 étant fermé, on ouvre le robinet 2, en augmentant progressivement la pression jusqu'à 80 % de la pression au point de bulle (en général 2,5 bars).

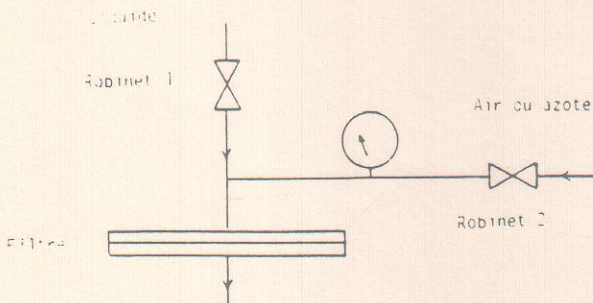


Figure 12
Test de maintien en pression

- Interprétation :
 - Une chute rapide de la pression indique une mauvaise efficacité du filtre (endommagé) ou du système (fuite par manque d'étanchéité).

1.4. Mise en œuvre de la filtration stérilisante

1.4.1. Conditions générales

La filtration stérilisante doit être réalisée dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication (4) : locaux, atmosphère, matériel décrits dans le chapitre suivant.

La manipulation devrait se dérouler de préférence sous un flux d'air horizontal ou vertical, ou, selon la fréquence du recours à ce procédé, en salle blanche.

Les risques de contamination des liquides sont maximaux aux stades du branchement et du débranchement du filtre au récipient final.

1.4.2. Choix du matériel

- En fonction des volumes de liquide à traiter : de la seringue de 50 ml avec microfiltre adapté au conteneur de 1 à 100 litres sous pression (figure n° 13).
- Le matériel réutilisable (conteneurs, support de filtre) doit être facile à nettoyer, à stériliser et à dépyrogéniser (température de l'ordre de 200° C). L'acier inoxydable et les joints en silicone permettent de répondre à ces impératifs.

1.5. Conclusion

La filtration stérilisante est une technique :

- qui permet de résoudre un certain nombre de problèmes pour les liquides non stérilisables à la chaleur.
- contraignante malgré sa simplicité apparente de mise en œuvre.
- Mais contrôlable (tests d'intégrité de la membrane et stérilité finale du produit).

2. La préparation dans des conditions aseptiques

Ce mode d'obtention de produits stériles est réservé aux produits qui ne peuvent subir aucun traitement de stérilisation dans leur conditionnement définitif.

C'est le cas :

- de certaines préparations pour usage parentéral, notamment les poudres pour préparations injectables
- de certains vaccins
- de certaines ligatures résorbables
- de certains réactifs de laboratoire.

Il y a en général deux phases distinctes : la préparation en tant que telle, et la répartition.

2.1. Précautions générales (4)

Les produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif sont préparés dans des conditions

* Indicateurs chimiques destinés au contrôle des méthodes de stérilisation (Pharmacopée Française X^e édition).

* Utilisation de dosimètres pour la stérilisation par les rayonnements ionisants (Pharmacopée IX^e et Européenne).

* Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel (Pharmacopée IX^e).

* Contrôle microbiologique d'efficacité (Monographies sur la stérilisation par l'oxyde d'éthylène et les rayonnements ionisants (Pharmacopée IX^e et monographie sur « Indicateurs biologiques destinés au contrôle des méthodes de stérilisation », Pharmacopée Européenne).

* Essai de stérilité (Pharmacopée X^e).

– Les contrôles de la stérilisation font appel à deux processus différents :

Contrôles de stérilisation = Contrôles de procédé	Contrôles des paramètres physiques et physico-chimiques
	Indicateurs physico-chimiques
Contrôle de stérilité = Contrôles de produit	Marqueurs biologiques

2. Nature des contrôles

2.1. Contrôles généraux (13, 19)

2.1.1. Contrôle des appareils

a. VÉRIFICATION DU BON FONCTIONNEMENT DES APPAREILS

Les contrôles effectués portent sur les paramètres physiques. Ils concernent la surveillance et la lecture des manomètres, thermomètres et voyants de bon fonctionnement de l'appareil ou de signalisation de défaut tout au long de la journée.

Pour la stérilisation par la chaleur (sèche et humide) :

- contrôle de la température sur des thermomètres.
- contrôle du temps par une minuterie.

Pour la stérilisation par la chaleur humide, il faut ajouter le contrôle de la pression par la lecture des manomètres.

Pour la stérilisation par les gaz (oxyde d'éthylène, formol), il faut contrôler :

- la pression
- la température
- le temps
- l'humidité relative
- la concentration en gaz (sur certains appareils).

b. VÉRIFICATION DU BON DÉROULEMENT DU CYCLE SUR L'ENREGISTREMENT

– Stérilisation par la chaleur sèche :

il n'existe en général pas de diagramme d'enregistrement, seule la température peut être contrôlée sur le thermomètre.

– Autoclave à vapeur :

Sur le diagramme sont enregistrés la température, le temps, (durée du plateau thermique), la pression : chacun de ces paramètres doit être contrôlé par mesure. La correspondance température-pression (table de REGNAULT) doit être vérifiée. L'aspect général du diagramme doit être apprécié.

– Autoclave à l'oxyde d'éthylène :

Sur le diagramme sont enregistrés : le temps (durée de contact avec l'O.E.), la température et la pression.

Le taux d'humidité relative n'est en général pas enregistré sur le même diagramme.

– Autoclave à formaldéhyde :

Comme pour l'autoclave à oxyde d'éthylène.

– Stérilisation par les rayonnements ionisants :

Quel que soit la source Cesium 137 ou Cobalt 60, les paramètres de fonctionnement de l'installation sont enregistrés en continu : puissance, énergie, vitesse de passage, temps d'exposition, activité (ou débit de dose).

2.1.2. Contrôles physico-chimiques du processus de stérilisation (7, 8, 11, 12, 13, 23, 24, 25)

Ils permettent de contrôler les paramètres physiques grâce à des réactifs chimiques. Ils peuvent être placés au centre des objets à stériliser et permettent de savoir si les conditions de stérilisation sont atteintes au cœur des conditionnements.

a. LES INDICATEURS DE PASSAGE

Il s'agit d'indicateurs chimiques (encres déposées sur des rubans adhésifs ou sur les sachets) qui permettent seulement de distinguer les objets qui ont été soumis à la stérilisation de ceux qui ne l'ont pas encore été, pour éviter toute confusion. Tous les paquets, sachets ou boîtes doivent en être munis. Ils ne permettent pas de dire que l'objet est stérile : ils n'ont pas de valeur indicatrice sur la température atteinte, la durée d'exposition ou la qualité de la vapeur, ou la concentration en gaz ou en rayonnement reçu.

b. INDICATEURS DE TEMPÉRATURE, INDICATEURS DE TEMPÉRATURE ET DE TEMPS

* indicateurs de température : ce sont des tubes à point de fusion ; le réactif chimique contenu vire à une température donnée.

* indicateurs de température et de temps : même principe : le réactif s'hydrolyse lentement à une température déterminée pendant un temps déterminé : ce sont par exemple les tubes de Browne.

c. INDICATEURS DE TEMPS, DE TEMPÉRATURE ET DE QUALITÉ DE L'AGENT STÉRILISANT

Principe : ce sont des matériaux ou des supports contenant une encre ou une peinture réactive présentant un changement de couleur ou une migration seulement lorsque certaines conditions associées sont réunies (température, durée, humidité, gaz stérilisant, dose d'irradiation). Ils intègrent plusieurs paramètres du cycle de stérilisation. Ils doivent être qualifiés, c'est-à-dire, qu'il faut vérifier comment ils prennent en compte les paramètres du procédé de stérilisation. On a pu démontrer qu'il existait une corrélation entre la destruction des spores bactériennes et le virage complet de ces « intégrateurs » (14, 16, 17). Ils permettent donc d'obtenir une bonne probabilité de stérilité aux points précis du stérilisateur où ils sont situés.

– Stérilisation par la vapeur :

Ils permettent d'évaluer si la valeur stérilisatrice minimale du cycle de stérilisation a été atteinte. Ils ne virent que lorsqu'ils ont reçu une dose suffisante de chaleur pour virer, en vapeur saturante. Ils sont donc sensibles aux trois paramètres suivants : température, temps et présence de vapeur ; en cas de défaut de l'un de ces paramètres, l'indicateur ne doit pas atteindre sa couleur ou sa zone de virage.

– Stérilisation par les gaz (12) :

Le principe est identique à celui de la stérilisation par la vapeur. Le contrôle intègre les paramètres suivants : température, temps d'exposition au gaz, concentration du gaz, humidité relative. Les indicateurs pour stérilisation par les gaz sont cependant moins fiables que ceux stérilisés par stérilisation par la vapeur.

d. DOSIMÉTRIE

« Les dosimètres permettent une mesure quantitative de la dose reçue par le produit lui-même » (Pharmacopée Européenne) (21).

La dosimétrie s'effectue par appréciation de la variation de la densité optique, qui est proportionnelle à la dose reçue.

— Pour les rayons gamma, la mesure de la dose effectivement absorbée au sein du matériel reflète parfaitement l'efficacité du procédé. Les dosimètres sont de petits rectangles de plexiglas (Perspex) qui ont la propriété de devenir de plus en plus sombres sous irradiation. Il existe plusieurs types de Perspex selon la dose à « lire » : (4) :

- les Amber Perspex (0,1 à 2 ou 3 Mrad)
- les Red Perspex (0,4 à 5 Mrad).

Après irradiation, la lecture se fait dans un spectrophotomètre à une longueur d'onde donnée : la dose reçue est traduite directement de l'absorbance de l'échantillon de Perspex par un petit ordinateur.

Une dosimétrie chimique peut être réalisée, par mesure d'une variation d'absorbance au sein d'une solution saline (sulfate ferreux, acide oxalique) : l'irradiation provoque une oxydation des ions ; ce qui en modifie la couleur. La solution est mise sous ampoule scellée. La lecture se fait au spectrophotomètre dans l'ultra violet.

On peut également faire appel à un des dérivés aminés qui libèrent la fonction amine sous forme d'ammoniac, proportionnellement à la dose reçue. La quantité d'ammoniac libérée est appréciée par titrimétrie.

La dosimétrie chimique est utilisée pour les petites doses d'irradiation ; elle n'est ni pratique, ni rapide, et dépend de la température.

— Pour les installations utilisant des accélérateurs d'électrons :

— Le calorimètre adiabatique à thermistance est utilisé : on mesure l'élévation thermique d'un volume d'eau constant et calorifuge, cette élévation étant proportionnelle à la dose reçue. La précision est supérieure à 5 %. Une courbe d'élévation de la température en fonction de la dose doit être établie.

— Il est fait également appel à un film plastique (chlorure de polyvinyle par exemple) qui se colore proportionnellement à la dose reçue. La Pharmacopée oblige à placer un dosimètre sur chaque unité de conditionnement.

— La Pharmacopée Européenne demande que le système de dosimétrie soit comparé à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou microbiologiques au même système réalisé dans une installation d'irradiation de référence, chaque fois qu'un changement intervient dans les procédés d'irradiation et au moins une fois par an.

e. LE TEST DE BOWIE-DICK (3)

Intérêt du test :

Ce test permet d'évaluer la progression (pénétration) de la vapeur dans une charge poreuse déposée dans un autoclave, dans des conditions standard pour être reproductibles. C'est un test fondamental permettant d'apprécier la persistance ou non de poches d'air.

Réalisation du test :

— *Constitution du paquet :*

Il consiste à inclure une feuille indicatrice (ruban indicateur dispose en croix de St André ou feuille recouverte d'une encre changeant de couleur en présence de vapeur d'eau avec certaine quantité de chaleur), au milieu d'un paquet de champs opératoires. Il convient d'utiliser non pas un nombre fixe de champs, mais un nombre suffisant pour obtenir une hauteur de 25 à 27,5 cm. Ils sont pliés en huit épaisseurs (= 3 pliages successifs). Le nombre exact de champs à utiliser dépendra du nombre de fois qu'ils auront servi, mais 25 et 36 champs, peuvent être nécessaires. S'il est besoin de 36 champs, cela signifie qu'ils sont trop usagés, et doivent être remplacés.

Les champs peuvent être utilisés de façon répétée à condition de les laver au moins une fois par semaine, et de les laisser non pliés et suspendus pendant au moins

une heure entre chaque essai pour que leur humidité soit stabilisée. L'emballage dans un papier n'est pas obligatoire : on peut se servir d'une boîte métallique, ou en carton (ces boîtes ne devant pas être étanches à l'air), ou d'un champ en tissu ou en papier, ou encore simplement attachés par du ruban adhésif ou une ficelle.

Mise en route du test :

Le paquet ainsi constitué est placé seul dans l'autoclave vide. Le cycle comporte : vide poussé, injection de vapeur et paier de 3,5 minutes à 134° C.

Résultat :

Le test est acceptable si la feuille a viré uniformément. La présence d'une zone noircie avec moins d'intensité, ou même restée blanche indique que la vapeur ne s'est pas répartie uniformément. Il y a donc un très grand risque de mauvaise stérilisation ultérieure si le test montre la persistance de poche d'air.

2.1.3. Les contrôles microbiologiques d'efficacité (5, 6, 8, 11, 24, 25)

Ce sont des contrôles de procédés de stérilisation, les seuls qui permettent de connaître l'efficacité de la stérilisation.

Le principe consiste à introduire dans la charge à stériliser des germes vivants et à vérifier que la stérilisation les a tués.

On utilise des germes sous leur forme de résistance : la forme sporulée. Leur concentration a été définie par la Pharmacopée Française. Leur nature et leur variété ont été choisies pour plusieurs raisons :

- leur résistance à l'agent stérilisant (cette résistance recouvre largement toutes les éventualités de contamination)
- leur non pathogénicité.

Ces contrôles sont commercialisés sous deux présentations :

• soit des petits tubes en matière plastique contenant un milieu de culture coloré par un indicateur de pH en forme dans une ampoule et une bandelette de papier imprégné de spores.

• soit des bandelettes de papier imprégné de spores et présentées dans un sachet en papier, scellé. Les bandelettes doivent être mises à incuber après transfert dans un milieu nutritif. La variété et la résistance des spores sont définies par la Pharmacopée (tableau VI).

a. STÉRILISATION PAR LA CHALEUR SÈCHE :

On utilise les bandelettes de papier contenant les spores de *Bacillus subtilis*, présentées en sachets. Lorsque la stérilisation est terminée, ces bandelettes de papier sont mises en culture à 37° pendant 7 jours dans un milieu Trypticase Soja. Un développement bactérien se traduira par l'apparition d'un trouble dans le milieu.

b. STÉRILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE :

Les deux catégories de contrôle peuvent être utilisées.

• *Les tubes*

Ce sont des contrôles simplifiés qui renferment à la fois les souches et le milieu de culture.

Les spores préconisées par la Pharmacopée Européenne sont celles de *Bacillus stearothermophilus* à une concentration supérieure à 10^5 . Cependant, les concentrations en spores ne sont pas toujours conformes et varient selon les fabricants de 10^4 à 10^5 .

• *Principe du test*

Comme on l'a décrit précédemment un tube externe en matière plastique, fermé par un filtre perméable aux gaz, renferme une rondelle de papier imprégnée de spores et une petite ampoule de verre qui contient un milieu de culture.

• *Réalisation*

Le tube est placé dans la charge à stériliser et récupéré après stérilisation.

Par pression sur le tube en polypropylène, ou sur le bouchon du tube, on casse l'ampoule en verre afin de repandre le milieu de culture sur la rondelle de papier.

Le tube est alors placé ainsi qu'un tube témoin dans un incubateur à 55° C pendant 24 h. Un développement bactérien modifiera le pH du milieu de culture qui changera de couleur. La lecture du contrôle se fait 24 h et 48 h après. Si le milieu de culture est resté coloré en rose ou violet, la stérilisation a été efficace ; si le milieu de culture a viré au jaune comme le tube témoin, cela signifie que les bactéries se sont développées et donc que la stérilisation n'a pas été efficace.

Les marques actuellement disponibles sont :

– Proof κ commercialisée par la Société Bernas Médical

– Attest II κ commercialisée par la Société 3 M.

* Les bandelettes de papier

Le principe est identique à celui décrit pour la stérilisation par la chaleur sèche. Les spores utilisées pour la stérilisation par la chaleur humide sont celles de *Bacillus stearothermophilus*, la température d'incubation est de 55°, le délai de lecture est de 7 jours.

C. LA STÉRILISATION PAR LES GAZ

On peut utiliser soit les tubes, soit les bandelettes de papier en sachets scellés renfermant des spores soit de *Bacillus stearothermophilus*, soit de *Bacillus subtilis*.

d. LA STÉRILISATION PAR LES RAYONNEMENTS IONISANTS

Un contrôle microbiologique d'efficacité doit être réalisé pour chaque lot de stérilisation, à l'aide d'indicateurs biologiques placés à l'intérieur ou à la surface des articles à stériliser.

Ces indicateurs sont soit des articles volontairement contaminés, soit des supports constitués d'un matériau aussi semblable que possible à celui de l'article à stériliser, ou de son emballage, contaminé par un nombre déterminé de spores bactériennes desséchées de radiosensibilité connue.

Les variétés préconisées par la Pharmacopée Française (21) figurent dans le tableau VI.

L'utilisation des indicateurs biologiques ne vise pas à remplacer la dosimétrie physico-chimique, plus précise, mais doit être considérée comme un complément simulant une charge microbiologique importante.

Les contrôles microbiologiques d'efficacité ne donnent qu'une réponse tardive (minimum : 24 heures d'incubation).

Pour le linge opératoire et les instruments de chirurgie, il s'agit souvent d'un contrôle a posteriori.

2.1.4. L'essai de stérilité

C'est un contrôle de résultat de stérilisation qui est décrit par la Pharmacopée Française, X^e édition (V 21 et VIII 3).

a. PRECAUTIONS À PRENDRE POUR RÉALISER L'ESSAI

– Essai de stérilité à réaliser dans des conditions étudiées pour éliminer tout risque de contamination accidentelle du produit ou du milieu de culture au cours de l'essai (hotte à flux d'air laminaire).

– Les précautions prises pour éviter une telle contamination ne doivent pas agir contre les micro-organismes cibles par cet essai (remanence de désinfectant, par exemple).

b. CHOIX DES MILIEUX DE CULTURE

Le plus souvent, deux milieux de culture suffisent :

– Pour la recherche des germes aérobies et des bactéries anaérobies : milieu au *thioglycolate-resazurine* : aérobie par développement au voisinage de la surface ; anaérobie par développement au fond. C'est la non recoloration en rouge du liquide par la resazurine qui atteste d'une anaérobiose.

– Pour la recherche des bactéries aérobies et des champignons : milieu à l'*hydrolysat de caseine et de soja* (Milieu de Sabouraud).

Tableau VI

Variété, résistance et population des spores préconisées par la Pharmacopée Française pour le contrôle microbiologique d'efficacité de la stérilisation

Procédé de stérilisation	Spores	Nombre	D
Vapeur	<i>Bacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953 ou CIP 5281	$> 10^5$	D ₂₅ , 1,5 mn
Chaleur sèche	<i>Bacillus subtilis</i> var. <i>niger</i> ATCC 9372 ou CIP 7718	$> 10^5$	D ₁₀₀ 5 à 10 mn
Gaz	<i>Bacillus subtilis</i> var. <i>niger</i> ATCC 9372 ou CIP 7718 ou <i>Bacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953 ou CIP 5281	Non défini mais doit pouvoir révéler une humidification insuffisante dans le stérilisateur	Non défini
Irradiation	Pour dose de 2,5 Mrad <i>Bacillus pumilus</i> ATCC 14884 ou CIP 383 Pour doses supérieures <i>Bacillus cereus</i> SSIC 1/1 ou <i>Bacillus sphaericum</i> SSIC.A	10^7 à 10^8	D en dose absorbée 3 kGy (0,3 Mrad)

A.T.C.C. = American Type Culture Collection

C.I.P. = Collection de l'Institut Pasteur

S.S.I. = Statens Serum Institut (Danemark)

c. MÉTHODES

– Filtration sur membranes

Méthode à utiliser de préférence, chaque fois que la nature du produit le permet.

Ce genre d'essai convient également au matériel médico-chirurgical et aux pansements, à condition d'utiliser le liquide du rinçage à l'eau.

Membranes à utiliser : nitrate ou acétate de cellulose 0,45 μ m stériles. Environ 50 mm de diamètre. La membrane est mise à incuber dans les milieux de culture après filtration du liquide à tester (membrane à enlever et à déposer dans les milieux de culture ou membrane maintenue dans un dispositif qui permet l'addition du milieu de culture, et l'incubation).

Incubation :

7 jours au minimum

* 30-35° C pour le milieu au thioglycolate

* 20-25° C pour le milieu à l'hydrolysat de caseine.

– *Ensemencement direct du milieu de culture*

* *Rapport préparation/milieu* à respecter :

liquides : 1/10

solides : 1/100.

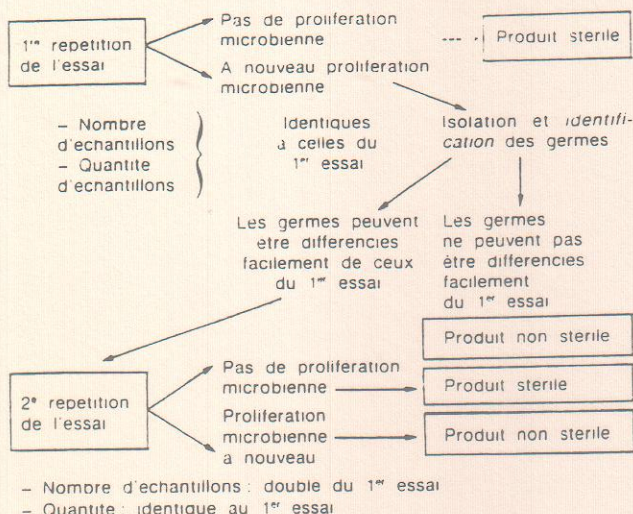
* *Incubation* : 14 jours au minimum selon la Pharmacopée. Mêmes conditions de température que précédemment.

d. OBSERVATION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

– Observer les milieux à certains intervalles et à la fin de la période d'incubation. L'apparition d'un trouble ou de filaments dans l'un des milieux (ou les 2) est provoquée par une prolifération microbienne, signe de non stérilité du produit.

S'il n'y a aucune manifestation de croissance, le produit à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Pour éliminer toute cause d'erreur par contamination au cours de la manipulation, des répétitions de l'essai sont autorisées, selon le schéma suivant.



e. LIMITES DE L'ESSAI : (13)

Est stérile un lot contenant moins d'une unité de conditionnement sur un million qui ne soit pas stérile, c'est-à-dire contenant au moins un microorganisme revivable.

La probabilité de trouver une unité non stérile serait donc inférieure à 10^{-6} . Un résultat favorable signifie seulement qu'aucun micro-organisme contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné dans les conditions de l'essai. L'extension de ce résultat à tout un lot de produit nécessite la certitude que toutes les unités qui le composent ont été préparées de façon que chacune ait également satisfait à l'essai avec une grande probabilité (ce qui dépend des précautions prises au cours de la fabrication). Prouver qu'un lot entier est stérile nécessiterait de vérifier la stérilité de chacun des objets. En outre, les faux positifs engendrés par l'opérateur, dans les meilleures conditions, représentent un risque de $0,5 \cdot 10^{-1}$.

Il résulte de ces considérations que des essais portant sur 3.200 ou 100 témoins ne permettent pas de mettre en évidence un niveau de contamination inférieur à 10^{-7} .

Pour les produits soumis à un procédé de stérilisation dans leurs récipients finals et scellés, la preuve physique, biologiquement fondée et basée sur un document qui témoigne du déroulement correct du traitement stérilisant dans toute l'étendue d'un lot donné, est d'une fiabilité supérieure à l'essai de stérilité.

Néanmoins, l'essai de stérilité reste intéressant :

- car il permet de mettre en évidence une recontamination après stérilisation (défaut d'emballage)
- car il permet de mettre en évidence un lot qui aurait échappé à la stérilisation
- c'est la seule méthode analytique dont puissent disposer les différentes instances amenées à contrôler la stérilité d'un produit.

2.2. Contrôles particuliers

2.2.1. Test de pénétration du formaldéhyde : test Hélix (18)

Il permet de connaître la pénétration du formol à l'intérieur d'un tube étroit, spirale en acier.

Ce test permet de se rapprocher le plus possible des conditions de stérilisation de certains matériels médico-chirurgicaux, type sondes, cathéters...

Réalisation du test :

On utilise une tubulure d'acier enroulée en spirale, le rapport diamètre interne/longueur est de 1/1 500 (figure 14).

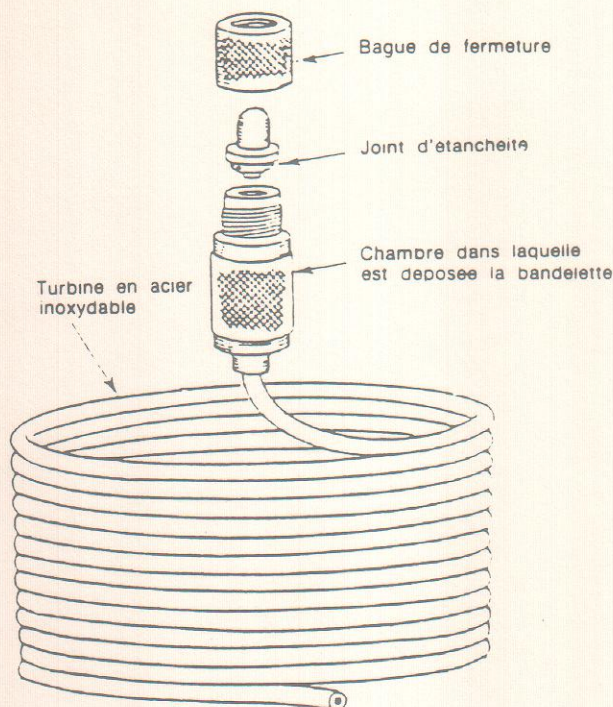


Figure 14

Le test Hélix

Une extrémité de la tubulure est ouverte et permet le passage du gaz, l'autre extrémité est surmontée d'une capsule dans laquelle on introduit le témoin (témoin physico-chimique ou microbiologique).

2.2.2. Dosage de l'Oxyde d'Éthylène résiduel : (1, 19, 20)

a. MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE (15)

Ce dosage est inscrit à la Pharmacopée Française et fixe le taux maximum admissible à 2 ppm.

Principe

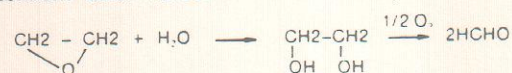
La méthode légale est une méthode colorimétrique.

On réalise une extraction en phase aqueuse puis distillation de l'oxyde d'éthylène, transformation en éthylène glycol, puis oxydation périodique en formaldéhyde dosé colorimétriquement à l'aide d'acide chromotrope.

Réalisation

Le chauffage des échantillons à $+ 100^{\circ}\text{C}$ en milieu aqueux libère l'oxyde d'éthylène. Le gaz, entraîné par la vapeur d'eau, passe dans deux barboteurs, disposés en série, munis de pointes, type Vigreux, contenant de l'eau distillée refroidie à 0°C .

Le dosage de l'oxyde d'éthylène dissous dans l'eau de ces deux barboteurs est effectué de la manière suivante : l'oxyde d'éthylène est hydrolysé avec l'acide périodique en donnant deux molécules de formaldéhyde.



Le formaldéhyde est ensuite dosé colorimétriquement avec le chromotrope de sodium en milieu sulfurique concentré. La sensibilité de cette méthode peut être améliorée en remplaçant le chromotrope par l'hydrazone de la 3-méthylbenzothiazoline-2-one (HMBT).

Appareillage

L'appareil est constitué par un ballon de verre (2) à fond rond, muni de trois ouvertures a, b et c, à joints rodes, respectivement destinées à la mise en place du réfrigérant A, à l'arrivée d'air au moyen d'un tube capillaire relié au flacon

laveur (1), à l'introduction de la prise d'essai. Le chauffage est assuré par un chauffe-ballon. Le réfrigérant est relié à deux barboteurs (3) et (4) montés en série, comportant des pointes et plongeant dans deux vases à double paroi qui contiennent de la glace fondante. Un tube coudé raccorde le barboteur (4) à un flacon laveur (5) lui-même relié à une trompe à eau (figure 15).

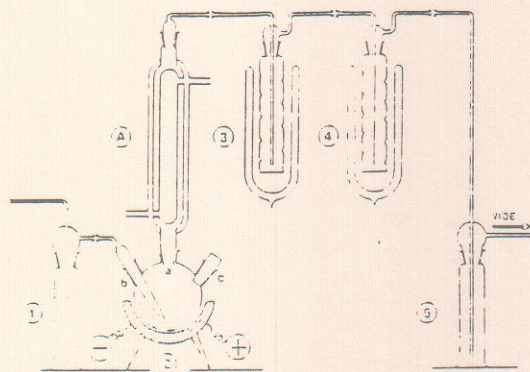


Figure 15

Appareillage destiné au dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel selon la Pharmacopée Française (IX^e Edition)

B. MÉTHODES PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

Les méthodes diffèrent essentiellement par les moyens d'extraire l'oxyde d'éthylène de l'échantillon à analyser avant de le soumettre à une séparation chromatographique.

Espace de tête dynamique (2)

De façon à concentrer les très faibles quantités d'oxyde d'éthylène à doser, le procédé utilise un piégeage de l'oxyde d'éthylène par une colonne réfrigérée.

La désorption de l'oxyde d'éthylène à partir de l'échantillon en matière plastique se fait par chauffage sous courant d'hélium. L'oxyde d'éthylène est alors piégé dans une petite colonne garnie de TENAX[®] à la température de l'azote liquide.

L'oxyde d'éthylène piégé est ensuite désorbé rapidement par un chauffage brusque du piège et envoyé dans la colonne d'analyse.

Espace de tête (10)

L'échantillon à analyser est dissous dans un flacon contenant un solvant convenablement choisi. La solution est ensuite directement injectée dans la colonne analytique, ou mise au bain-marie; les gaz constituant la chambre supérieure du flacon, enrichis en oxyde d'éthylène sont alors injectés dans le chromatographe.

On peut également injecter directement le gaz obtenu se dégageant de l'échantillon refermé seul dans un flacon fermé et chauffé, sans l'aide d'un solvant (espace de tête direct).

La détection se fait le plus souvent au moyen d'un détecteur à ionisation de flamme.

Discussion des différentes méthodes de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel

Par rapport à la méthode colorimétrique légale, les techniques chromatographiques présentent de nombreux avantages et quelques inconvénients.

Avantages

Ces techniques sont faciles à mettre en œuvre, de réalisation rapide, elles sont reproductibles pour une précision beaucoup plus grande (0,05 ppm en chromatographie contre 1 ppm pour la méthode légale).

Inconvénients

L'inconvénient majeur des méthodes chromatographiques est le prix de l'appareillage. Il s'agit dans tous les cas d'un contrôle destructif.

2.2.3. Dosage du formol résiduel

Il existe des méthodes de dosage colorimétriques et des méthodes par chromatographie en phase gazeuse, en tout point semblables à celles utilisées pour le dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel.

À l'inverse de l'oxyde d'éthylène résiduel, aucun taux maximum admissible n'est fixé par la Pharmacopée française pour le formol résiduel.

2.2.4. Contrôle de l'ambiance de travail

a. TENEUR EN OXYDE D'ETHYLENE

Rappelons que le Ministère du travail a fixé les valeurs suivantes (circulaire du 19 juillet 1982):

– valeur limite d'exposition (exposition inférieure à 15 minutes/jour): 10 ppm = 20 mg/m³

– valeur moyenne d'exposition (concentration de gaz à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 8 heures par jour): 5 ppm = 10 mg/m³.

Moyens techniques des contrôles

– *Les détecteurs fixes*: ils réalisent un contrôle en continu. Fonctionnant selon le principe du semi-conducteur, leur conductibilité augmente dans un rapport correspondant à la concentration du gaz présent. Ce sont éventuellement des détecteurs de fuite, non spécifiques à l'oxyde d'éthylène (mais étalonnées avec ce gaz), peu onéreux.

– *Les détecteurs portables*: les mesures peuvent être réalisées directement sur le site au moyen d'un analyseur portable, autonome ou non. Le principe de fonctionnement peut être:

* L'utilisation de tubes réactifs, type Draeger, branchés sur une pompe manuelle. Le seuil de détection est de 25 ppm; leur emploi est très simple.

* La chromatographie en phase gazeuse, avec détection à ionisation de flamme. L'air est aspiré en continu mais l'appareillage est très onéreux.

* La spectrométrie infra-rouge, avec cellule à réflexion multiple. Ces deux derniers types de détecteurs sont plus sélectifs que les précédents et permettent de descendre à un seuil inférieur à 1 ppm.

– *Les pièges à longue durée*: en vue d'analyse ultérieure: un système par pompe fonctionnant sur batteries, en amont de laquelle est monté un tube renfermant du charbon actif, est porté pendant toute la durée du travail. À l'issue de la période de piégeage, l'oxyde d'éthylène fixé est récupéré, soit par lavage avec un solvant, soit par désorption thermique, puis est dosé par chromatographie en phase gazeuse.

Le système permet de pratiquer des mesures ponctuelles de l'oxyde d'éthylène atmosphérique à chaque étape de fonctionnement de la stérilisation, donc de mettre en évidence des anomalies éventuelles de fonctionnement ou d'exploitation du stérilisateur.

— Les dosimètres individuels, qui se portent à la boutonnière, ont été commercialisés par les sociétés 3 M et AMSCO, il y a quelques années.

Le dosimètre 3 M ne sert que de piège : le gaz retenu est à doser ultérieurement par chromatographie en phase gazeuse.

Le dosimètre AMSCO est constitué d'une bandelette imprégnée d'un réactif servant à piéger l'oxyde d'éthylène puis à développer une réaction colorée après trempage dans un liquide réactif. L'intensité de la coloration développée sur la bandelette est appréciée dans un spectrophotomètre adapté à cet effet.

b. TENEUR EN FORMALDEHYDE

Rappelons que la valeur limite d'exposition, fixée par le Ministère du Travail (circulaire du 19 juillet 1982) est de 2 ppm (= 3 mg/m³).

L'un des détecteurs les plus sensibles est constitué par l'odorat. Les autres moyens techniques pour réaliser les contrôles, examinés précédemment pour l'oxyde d'éthylène, sont tous applicables à un contrôle du formaldéhyde dans l'air ambiant.

c. CONTRÔLE DE L'ABSENCE DE RADIATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT DES INSTALLATIONS

— Des dosimètres sont placés près de toutes les ouvertures de l'installation du rayonnement gamma.

— Des dosimètres sont portés en permanence par le personnel, et vérifiés tous les mois.

— Une balise sonore d'alarme, pour les installations au Cobalt 60 (seuil de détection : 2 millirads) accompagne toute personne pénétrant dans la cellule d'irradiation.

— Des mesures de radio-activité, de teneur en sulfate et en chlorure (pouvant attaquer les gaines inox des barreaux) de l'eau de la piscine sont réalisées mensuellement.

2.2.5. Détermination de la contamination initiale

Comme toute méthode de stérilisation, l'efficacité du procédé dépend du nombre initial de germes contaminants.

Elle est demandée par la Pharmacopée (22) comme étape préalable à la stérilisation par radiations ionisantes.

Elle est souvent réalisée en milieu industriel, notamment pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène.

La contamination doit faire l'objet de déterminations :

— quantitatives : dénombrement des germes sur l'objet et à l'intérieur de son protecteur individuel de stérilité.

— qualitatives : pour s'assurer que les germes appartiennent à des espèces connues comme sensibles aux conditions de stérilisation.

La fréquence des déterminations est fonction de la nature de l'objet à stériliser et de l'expérience acquise à la suite des évaluations antérieures.

3. Etiquetage

L'attribution d'un numéro de lot de stérilisation est nécessaire afin de pouvoir récupérer les objets stérilisés en cas de problème. Ce numéro de lot doit figurer sur tout protecteur individuel de stérilité.

En milieu hospitalier, la constitution d'un véritable lot de stérilisation est souvent impossible, en raison de la disparité des objets stérilisés en même temps. C'est pour cela qu'il vaut mieux parler de numéro de passage à un cycle de stérilisation (numéro relevé sur le compteur de cycles). On doit apposer une étiquette sur chaque conditionneur, portant au minimum le numéro de passage et la date limite d'utilisation (tableau VII).

Tableau VII
Péremption de la stérilisation

Procédé de stérilisation		Ce que dit la Pharmacopée	En milieu hospitalier il est conseillé de ne pas dépasser
Vapeur	Papier crepe	1 mois double épaisseur	1 mois
	Tambours Conteneurs (filtres, soupapes) Sachets	Rien	48 heures 3 mois 2 mois à X années
Chaleur sèche (Poupinel)	Boîtes	Rien	1 semaine
	Sachets	Rien	2 mois
Gaz	Oxyde d'éthylène	Jusqu'à 5 ans	1 an
	Formol	Rien	6 mois à 1 an
Rayonnements ionisants (Cobalt 60)		Jusqu'à 5 ans	Non concerné

4. Archivage des contrôles

Tous les contrôles effectués doivent être archivés.

Tous les graphiques, contrôles physico-chimiques et résultats des tests bactériologiques doivent porter un numéro de passage à l'autoclave et doivent figurer dans le cahier de contrôle.

Un cahier de stérilisation doit être tenu.

En général plusieurs mentions sont portées sur ce cahier :

- la date du jour de la stérilisation
- le numéro de l'autoclave utilisé (lorsqu'il y en a plusieurs)
- la durée du cycle de stérilisation
- le numéro du cycle de stérilisation
- la nature de la charge (ex. : instruments d'orthopédie, instruments de soins, linge opératoire... etc...)
- le résultat des contrôles effectués (en général on colle sur le cahier le contrôle physico-chimique que l'on a placé au sein de la charge)
- le nom de la personne qui a interprété les contrôles
- la signature de la personne qui a libéré la charge d'autoclave.

Ces mesures ont pour but :

- de suivre de façon rationnelle le bon fonctionnement des stérilisateur et d'avoir ainsi la certitude de se trouver dans de bonnes conditions de stérilisation ;
- en cas de problème, de pouvoir bloquer un lot de stérilisation et de ne pas s'en servir, et surtout de pouvoir donner une indication précise sur le mauvais fonctionnement de l'appareil.

5. Conclusion

Les contrôles de la stérilisation sont impératifs, ils permettent de s'assurer que le travail est fait dans de bonnes conditions et assurent aux utilisateurs une garantie de stérilité. Leur coût compare aux problèmes posés par une infection due

à des fautes d'asepsie est négligeable. Les contrôles évoluent sans cesse dans le sens d'une meilleure fiabilité et d'une meilleure praticabilité.

VI. CONCLUSION

La stérilisation ne relève pas de l'empirisme. C'est un véritable acte scientifique, qui a ses règles, qui est mesurable et reproductible.

C'est un acte complexe, qui met en jeu de très nombreux facteurs. Parmi ces facteurs, quatre d'entre eux sont particulièrement à prendre en considération :

- contamination microbienne avant stérilisation
- nature des matériaux et comportement vis-à-vis de l'agent stérilisant
- fiabilité de l'acte de stérilisation
- maintien de la stérilité.

La diversité des solutions proposées permet de trouver la solution la meilleure possible à chaque problème.

Mais, compte-tenu de l'évolution rapide des techniques, matériaux et conditionnements, on ne doit considérer aucune solution comme acquise définitivement.

Les procédés de stérilisation, eux, présentent une évolution moins rapide, sur le plan théorique. Seule leur fiabilité s'améliore sans cesse, tant par la conception des appareils (apport de la norme AFNOR sur les stérilisateur à vapeur d'eau) que par la possibilité de leurs contrôles de fonctionnement, de plus en plus fins et praticables.

La stérilisation par la vapeur d'eau reste et restera le procédé de stérilisation de référence. Il n'en est pas de même pour la stérilisation par la chaleur sèche, procédé qu'il convient de laisser peu à peu.

Pour la stérilisation des objets thermosensibles, les dangers potentiels dus à la stérilisation par les gaz, et la lourdeur des installations de stérilisation par les rayonnements ionisants permettent de penser qu'à l'avenir, d'autres procédés viendront s'ajouter pour éventuellement les supplanter : peroxyde d'hydrogène, ozone, plasma froid, autre procédé ? La Pharmacopée Européenne ne sera pas un obstacle à l'application « d'autres méthodes, à condition que leur efficacité soit démontrée ».

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE IV

Procédés ne permettant pas de stériliser dans l'emballage définitif

- (1) BRION F. - La filtration stérilisante des liquides. Hygiène hospitalière pratique. DARBORD J.C., DAUPHIN A. E.M. INTER Edition - Paris - 1985.
- (2) LAMBIN S., GERMAN A. - Précis de microbiologie. Masson Editeur, Paris, 1961.
- (3) MARTINACHE L. - L'utilisation des membranes filtrantes. - Sci. Techn. Pharm., 1982, 11, n° 8 - 375-380.
- (4) MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITÉ NATIONALE - Bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutique. Direction des Journaux Officiels. II^e Edition (1985). Fascicule spécial n° 85-19 bis.
- (5) PHARMACOPEE EUROPEENNE - Methodes de stérilisation. II^e Edition. Fascicule VI, chap. IX-1.
- (6) PHARMACOPEE FRANCAISE - IX^e Edition.
- (7) WALLAUSSER K.H. - Germ filtration. - J. Pharm. Belg. (1977), 32, n° 5. 463-467.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE V

Les contrôles de la stérilisation

- (1) ARNAUD Y., HAGEMAN R., VIRELIZIER H. - Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans le matériel médico-chirurgical à usage unique, durée de la quarantaine des polymères de synthèse utilisée - Phar. Hosp. Fr., 1976, 37, 129-141.
- (2) BELLENGER P., PRADIER F., SINEGRE M., PRADEAU D. - Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans le matériel médical à usage unique par la technique de l'espace de tête. - Sci. Techn. Pharm., 1983, 12, n° 1, 37-39.
- (3) BOWIE J.H., KELSEY J.C., THOMPSON C.R. - The Bowie and Dick autoclave tape test. - Lancet, 1963, 586-587.
- (4) CONSERVATOME - Les applications industrielles des rayons gamma. Notice AMR/nc n° 80/1403, 1980.
- (5) DARBORD J.C. - Indications biologiques de stérilisation. Intérêt et limites. - Sci. Techn. Pharm., 1982, 11, n° 7, 331-334.
- (6) DARBORD J.C., CALLANQUIN M. - Indicateurs et bonne pratique de stérilisation à l'hôpital. - Rev. ADPHSO - 1983, 8, n° 2, 63-65.

- (7) EDOUARD M.P. - Les contrôles de stérilisation à l'hôpital. - Rev. ADPHSO, 1977, 2, n° 3, 71-75.
- (8) EDOUARD M.P. - Les contrôles des opérations de stérilisation. - Rev. ADPHSO, 1979, numéro hors série La Stérilisation Centralisée 46-60.
- (9) FISHER D. - Problèmes de la stérilisation non thermique. - Rev. ADPHSO, 1981, 6, n° 2, 71-77.
- (10) GALLE J.E. - Mise au point d'une méthode de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel par chromatographie en phase gazeuse, méthode « espace de tête » - Thèse de diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, 1984, Lyon I.
- (11) GALTIER F. - La stérilisation par la vapeur d'eau. - Pharm. Hosp. Fr., 1981, 56, 130-141.
- (12) GOULLET D., NAGEOTTE A., BARBIEUX A. - Elements de choix des tests pour le contrôle de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène. - Pharm. Hosp., 1983, 73, 37-39.
- (13) GOULLET D. - Les contrôles de la stérilisation. Centre d'études sur la Pharmacie Hospitalière Editions Cahors, 1987.
- (14) HOBORN J. - Steam sterilization: a comparison of steam box and some European biological indicators. - Health Lab. Sci., 1975, 12, n° 3, 225-229.
- (15) LACOMME M., LE MOAN G., CHAIGNEAU M. - Méthode de dosage de l'oxyde d'éthylène dans les matières plastiques. - Ann. Pharm. Fr., 1974, 32, n° 78, 411-419.
- (16) LASKARIS T., CHANEY A.L. - Fiabilité des indications biologiques pour stérilisation à l'autoclave. - Amer. J. Clin. Pathol., 1968, 52, n° 4 - 406-502.
- (17) LEE C.H., MONTVILLE T.J., SINSKEY A.J. - Comparison of the efficacy of steam sterilization indicators. - Appl. Environ. Microb., 1979, 37, n° 6 - 113-117.
- (18) LINE J.J., PICKERILL J.K. - Testing a steam formaldehyde sterilizer for gas penetration efficacy. - J. Clin. Path., 1973, 26, 716-720.
- (19) MINISTÈRE DE LA SANTÉ - Stérilisation. Fiche technique d'organisation hospitalière n° 11. - Fascicule n° 82/30 bis.
- (20) PAYS M., KERNSTEN J., CERTAIN B. - Etude comparative des méthodes de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans le matériel médico-chirurgical après stérilisation à l'oxyde d'éthylène. - Rev. ADPHSO, 1979, numéro hors série: La stérilisation Centralisée, 61-80.
- (21) PHARMACOPEE EUROPEENNE - II^e, VI-IX-1.
- (22) PHARMACOPEE FRANCAISE - IX^e Edition et X^e édition.
- (23) SAVAGE C. - Les contrôles de stérilisation en milieu hospitalier. Rev. ADPHSO, 1981, 6, n° 2, 87-94.
- (24) SAVAGE C., EDOUARD M., GOETZ M.L. - Les contrôles de la stérilisation. - Rev. ADPHSO, 1981, 6, n° 3 - 121-123.
- (25) VAN MALDEREN C. - La quatrième génération de contrôle de la stérilisation. - Symbiose, 1981, 21, 53-57. ■

Ronéo V - Officine
Action sanitaire et sociale - Hygiène
Intervenant : Mr CETRE

Lundi 27 Janvier
16h-18h

FAYE Laurence
MOLINA Sylvie

LE TABAGISME



Lyon - Tél. 04 72 04 86 33

RONEO V - Officine -

Hygiène

Intervenant: J.C. CETRE

3 février 1997

16-18h

Sylvie MOLINA

Laurence FAYE

Tabagisme et Sevrage tabagique

Le cours a été présenté avec des diapositives (cf les documents ci-joints qui font partie du cours).

Le pharmacien a un rôle actif au niveau de la prévention. L'arrêt du tabac nécessite un apprentissage, le fumeur doit donc prendre contact avec un professionnel de santé.

C'est un problème dominant en santé publique; il y a 3 objectifs: - la prévention du tabagisme chez les jeunes
- aider les fumeurs à s'arrêter
- protéger les non-fumeurs (= le tabagisme passif)

- Le pharmacien et le sevrage tabagique: 4 axes principaux
1. Justification: le tabagisme et son importance en santé publique
 2. Deux populations de fumeurs:
 - les demandeurs d'aide à l'arrêt
 - les non demandeurs ayant le besoin d'un conseil d'aide à l'arrêt
 3. La relation médecin-fumeur
 4. L'aide au sevrage

1. Justification

Le problème de santé publique est négligé mais est important par sa fréquence, sa gravité; il représente la 1^{ère} cause de mortalité vitale. S'il était bien prévenu, il représenterait des gains de santé considérables.

Accidents de la circulation: 8500 morts/an

Mortalité due aux suicides: 11 000 à 12 000 morts/an

Mortalité due au tabagisme: 55 000 à 60 000 morts/an
(équivalent à un Boeing de 180 personnes qui tombe chaque jour).

Le problème: les effets du tabagisme sont très retardés par rapport au moment de la consommation - Les conséquences surviennent 20, 30 ou 40 ans plus tard. Cependant, comme disait Hamburger: "le feu n'agit pas en aujourd'hui a plus d'importance que demain".

Le tabagisme est à l'origine:

- de pathologies cancéreuses: - les cancers ORL: larynx, langue, larynx, qui sont souvent associés à d'autres facteurs de risque comme l'alcoolisme, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la pollution...

Quand on fume, le risque est facteur 8 d'avoir un cancer ORL. Sans l'amiante seule, le facteur est de 10 - Avec des risques cumulés (on fume + amiante), le facteur est de 50. Il y a un effet de synergie.

Le cancer broncho-pulmonaire est la 2^{ème} cause de mortalité aujourd'hui (80 000 morts/an). Le tabagisme est le facteur N°1 de ces cancers. Il touche surtout l'homme, peu la femme; cependant, aux EU, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire a dépassé l'incidence du cancer du sein.

- des cancers sur la voie
d'élimination ; 1/3 des cancers de la voie sont dus
au tabac.

• d'autres pathologies

- Poumons : bronchite chronique avec destruction
des alvéoles pouvant conduire à l'emphysème pulmonaire -
(concerne 2 à 3 M de personnes / an).

- Système vasculaire : 3 étages
↳ complications cérébrales (obstructions
artérielles, hémorragies)

↳ cardiaque (Coronariopathies)

↳ Artérite des membres inférieurs

(obstruction vasculaire)

Chez la femme, le tabacisme fait mauvais ménage
avec la pilule et augmente les complications thrombo-emboliques.

Chez la femme enceinte, le tabac favorise la
survenue d'enfant de petit poids (poids < 200 à 300 g) car
il y a une diminution de l'oxygénation du fœtus pendant
la grossesse. Un tiers des femmes, cependant, continuent à
fumer.

En général, le tabac raccourcit la vie d'environ
7-8 ans dans les meilleures conditions d'hygiène de vie.

Au niveau des maladies, il favorise la survenue du
cancer du col utérin chez la femme : il y a plus de
cancers chez les fumeuses - Ceci peut s'expliquer par la
perturbation de la fonction épuratrice des poumons.

Cependant, d'après des observations cliniques, on a remarqué

que. la maladie de Parkinson est moins fréquente chez les fumeurs
 . dans la maladie d'Alzheimer, la nicotine agit favorablement au niveau des fonctions cognitives
 . la rectoblaste hémorragique est moins importante chez le fumeur.

Le tabac engendre une véritable toxicomanie -
 Il est reconnu comme une drogue (DSM IV dans la classification des psychiatres) - -

Il y a une véritable épidémie tabagique avec un mimétisme dans le comportement : les fumeurs incitent les autres à fumer (de même que les non-fumeurs qui incitent à ne pas fumer).

La consommation en 1995 a été d'environ de 100 milliards de cigarettes en France. Une cigarette correspond à peu près à 1 g de tabac.

Cette consommation a diminué légèrement (de 1,4%) mais est compensée par le développement d'autres formes de consommation : le tabac roulé (↑ de 4%).

Ceci représente, pour un adulte de plus de 15 ans, la consommation de 6 cigarettes / j tout le monde confondu en moyenne.

Il y a 37% de fumeurs en France : 1/3 des femmes fument et environ 40% des hommes.
 Comme la population, les médecins et les pharmaciens fument aussi (~33%). Ceci pose un problème au niveau de l'éducation de la santé car il n'y a pas de

Correspondance entre ce que l'on sait et ce que l'en fait .

Evolution des jeunes de 12 à 18 ans : entre 1977 et 1995, la consommation a diminué de 11% -

En 1977, 46% des jeunes fumaient .

1995, 35% " "

Mais ce chiffre est en partie dû à un artefact ; on s'en aperçoit quand on étudie l'âge moyen d'initiation au tabacisme - Avant, on commençait à fumer vers 12-13 ans, maintenant on commence vers 14-15 ans . Il y a un décalage vers les âges les plus élevés . A 18 ans, 60% de la classe d'âge fument .

En matière de prévention, les pharmaciens sont bien placés pour l'éducation de la santé - Mais l'information est nécessaire mais pas suffisante .

Chez les jeunes, il faut des programmes étalés dans le durée et qui commencent avant l'initiation au tabacisme - De plus, il faut avoir une approche globale : ne pas cibler uniquement le tabacisme mais aussi le sommeil, l'hygiène de vie, l'alimentation, les conduites de dépendance... Autrement, il y a une réaction de rejet .

Le partenariat avec les enseignants est important - Il est bon de travailler en petits groupes, dans une relation éducative et de faire participer .

Toutes les informations sont par vous, en tant que pharmaciens, si on vous demande un jour de faire un exposé sur le tabacisme au collège ou au lycée . Vous pouvez aussi vous adresser à l'A.D.E.S. : association départementale d'éducation de la santé (au sein de l'Hotel Dieu...)

Les médecins ou professionnels de santé sont plutôt résignés. De plus, il y a une absence d'unanimité du corps médical sur l'importance du non-tabacisme pour la santé physique. Il ne faut pas réduire le tabacisme à uniquement une dépendance physique.

Il y a aussi une réticence à s'immiscer dans la vie privée des gens. Le sentiment d'information déjà connue s'ajoute à l'impression d'inefficacité du simple conseil médical. Cependant, un discours de prévention peut avoir peu d'effet au départ mais jouer par la suite.

Il n'y a pas de gadget technologique spécifique du tabacisme. Cependant, la FOA a conçu des sondettes permettant de doser un des métabolites de la nicotine = la cotinine, dans le sang. Quand un fumeur fume, on ne connaît pas sa bapote d'inhalation de la nicotine. Le dosage permet donc d'apprécier la qualité de son absorption.

Des freins sociologiques existent : après 500 ans d'existence et 50 ans de mise en évidence de sa toxicité. De grandes études épidémiologiques, faites par Doll et Hen ont montré la relation entre la consommation de tabac et le cancer broncho-pulmonaire. Cette relation est fonction de la quantité fumée et surtout de la durée. Si la quantité est de 1 à 2 cigarettes, la durée a une valeur de 5 à 6.

Il est moins dangereux de consommer 20 cigarettes /j pendant 10 ans que 10 cigarettes /j pendant 20 ans. Il vaut mieux consommer de façon intensive sur une durée courte que de façon moins intensive et sur une durée longue.

Plus on incitera tôt les patients à s'arrêter, plus les gains en santé publique seront importants.

Le tabagisme reste assez bien toléré ; en général, il y a un climat de bonne entente entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Le tabagisme représente 50 000 emplois ; la moitié des départements en France sont producteurs.

Par les taxes, il rapporte 50 milliards de francs/an. La publicité pour le tabac coûte 100 fois plus par rapport à la prévention qui peut être faite. A-t-on vraiment l'intérêt à inciter les gens à s'arrêter de fumer ? L'attitude est ambiguë.

Au niveau de l'union européenne, il y a des subventions pour les planteurs de tabac - Le message n'est donc pas assez fort en faveur de la prévention du tabagisme, on ne fait pas vraiment ce qu'il faut.

La nicotine présente des effets bénéfiques - La fumée de cigarette agit au niveau d'un gène : le P 53 en le dégradant.

Le gène P 53 a un rôle freinateur sur les multiplications cellulaires anarchiques - Il y a donc une levée de l'inhibition de la prolifération cellulaire - C'est donc un facteur de risque pour développer des pathologies cancéreuses en particulier pulmonaires.

Il existe environ 4000 composants (on suppose) dans la fumée de tabac dont 1500 connus :

- la nicotine est l'alcaloïde principal

- le monoxyde de carbone CO : il diminue le transport de l'O₂ et combine avec la nicotine, il a une action athérogène. La capacité d'adaptation du transfert d'O₂ est de 10% : effet préjudiciable chez la femme enceinte, les personnes cardiaques, bronchiteux et sportifs.
- les irritants : alcools, aldéhydes, acides (acroléine).
Ils agissent au niveau de l'arbre trachéo-bronchique notamment au niveau du tapis muco-ciliaire. Le tabac inhibe son fonctionnement d'air l'accumulation de polluants bactériens chimiques... = lit de la bronchite chronique. À l'arrêt du tabac, il y a une remise en route de ce tapis : la personne toussse plus.
- les goudrons : cancérogènes
Chef de file : le 3,4 benzopyrène - agit certainement sur le gène P53 en l'altérant d'air l'emballement de la prolifération cellulaire.

Au niveau du SNC, la nicotine a des effets :

- psychostimulants, en particulier stimulation des fonctions cognitives - Ceci est surtout vu chez les gens qui arrêtent de fumer : des manifestations de privation apparaissent avec une altération de la mémoire et des capacités de concentration (ne pas s'arrêter de fumer en période d'exams!).
- stimulateurs du système dopaminergique ; la nicotine agit au niveau de l'hypothalamus et de l'hypotame = zones de motivation - Peut expliquer le plaisir que l'on prend à fumer.
Chez le fumeur, l'activité MAO B est diminuée de 40% - la DA est donc dégradée moins vite et il y a un

accroissement de l'effet DAergique. Le tabac a donc un effet anti-dépresseur. Faire attention aux éventuels antécédents de dépression lors d'un arrêt : traitement par un anti-dépresseur au préalable pendant 3 semaines.

- dans une pathologie psychiatrique : la schizophrénie, traitée par des neuroleptiques, 80% des malades fument. Peut-être fument-ils pour atténuer les effets des neuroleptiques, pour ralentir la dégradation de la dopamine ? Il serait peut-être plus intéressant de leur appliquer un timbre de nicotine.

2. Deux populations de fumeurs

Les demandeurs et les non-demandeurs d'aide à l'arrêt :

dans la population de fumeurs,

1/3 ne pensent pas à s'arrêter

1/2 pensent à l'arrêt "un jour ou l'autre"

15% essaient vraiment de s'arrêter

12% essaient seuls

3% essaient aidés

Le schéma de Raw : (cf schéma)

Objectif : l'arrêt du tabac est un phénomène dynamique.

On peut le comparer à une spirale dont les tours représentent les différents essais d'arrêt.

On observe une progression sur le plan psychologique :

le fumeur envisage de s'arrêter

. décide d'essayer de s'arrêter

. essaie d'arrêter

. arrête ; s'il recommence, il intègre à nouveau

la spirale. Mais le fait d'avoir essayé permet une prise de conscience et une progression psychologique.

⇒ S'arrêter de fumer nécessite un apprentissage (comme la conduite automobile ou la musique).

Quand on compare "ce que je pense" et "ce que je fais", il y a congruence ou consonance c'est à dire qu'il n'y a pas d'écart : "je fume et je suis bien dans cet état".

Inversement, il peut y avoir dissonance quand on a un écart entre "ce que je pense" et "ce que je fais". La personne s'aperçoit par exemple que la fumée dégage une mauvaise odeur.

Le rôle du professionnel est de faire en sorte ^{que le fumeur} quitte cet état où il apprécie d'être dans la fumée. Il faut passer par cette modification dans la représentation des idées, agir sur les opinions pour donner l'incitation à faire.

Mais reste une précaution éthique fondamentale : la personne doit le souhaiter. Il y a une phase d'écoute et une phase psychologique : c'est la relation d'aide.

3. Le médecin et ses patients fumeurs

Le tabacisme est resté longtemps à l'écart du domaine de la médecine patricienne et s'est cantonné à des consultations spécialisées répondant à la demande de fumeurs dévotieux d'être aidés.

Beaucoup de fumeurs ne bénéficiaient encore d'aucun message de leur médecin concernant le tabacisme. Lors d'une visite médicale, si le médecin n'interroge pas son patient pour savoir s'il fume ou non, il montre qu'il ne

s'y intéresse pas. Il faudrait donc noter le statut : fumeur ou non fumeur même auprès de ceux qui ne sont pas prêts de s'arrêter. Le seul fait d'en parler augmente les récessites en 1 an de 2%.

Quand on compare les résultats des tentatives de sevrage à 1 an, on voit que 25% des sujets se sont arrêtés mais il reste 75% de rechutes.

La notion de "conduite de dépendance" est aussi importante, c'est à dire la prédisposition des gens à être dépendants. C'est une conduite additive à côté de la seule utilisation des produits. Importance considérable de ces aspects psychologiques.

4. L'aide médiate

L'attitude préventive, comportementale est différente de l'attitude curative et médiate. Le tabagisme ne se résume pas à une prescription : avant, il y a tout un travail à faire sur le plan psychologique avec une écoute du sujet, des conseils à donner, sans qu'il y ait prescription de nicotine.

Problématique : Comment modifier un comportement ?

Fumer est un comportement complexe associant des facteurs

- psychologiques
- pharmacologiques
- sociaux : les facteurs d'environnement, le mimétisme, l'effet d'entraînement. Parfois, on commence à fumer pour braver l'interdiction. C'est seulement par la suite que le jeune y trouve des avantages personnels. Ou bien, il y a l'influence de la mère et/ou du père qui fument.

2 points importants : - aide à la motivation
- expliquer les méthodes : l'aide au sevrage

Si le patient est motivé, tout va bien.

Il faut évaluer les dépendances et le comportement tabagique

- . mettre en place le sevrage
- . suivre le sevrage par félicités, encourager (5 ou 6 consultations sont nécessaires) - Rôle du pharmacien ici.
- . gérer les rechutes

* aide à la motivation : parler du tabac avec son patient

1. Insister sur les aspects positifs de l'abstinence tabagique
2. Explorer les réticences et les croyances au sujet du sevrage
3. Expliquer les méthodes de sevrage
4. Laisser la motivation du patient s'effectuer.

* Évaluer la dépendance et les comportements tabagiques

1. Évaluer la consommation

Fumer la cigarette est moins dangereux mais pas meilleur pour l'organisme - Il y a une réputation du taux de nicotine. D'autre part, l'inhalation se fait surtout au niveau pulmonaire profond : les alvéoles.

Avec la pipe, l'inhalation n'est pas profonde ; elle est buccale.

Avec les cigarettes ultra-légères, on inhale plus de goudrons et plus d'irritants pour inhaler plus de nicotine.

2. Évaluer les dépendances à la nicotine (test de Fagerström - marqueurs)

3. Expliquer le phénomène de la triple dépendance.

- de comportement : psychologique

Cette dépendance rend compte du phénomène de l'habitude : fumer en association avec des gestes répétés dans la journée. Les comportements sont dans une sphère automatique ; il n'existe pas de réflexion sur le fait de fumer une cigarette.

Il faut donc aider à modifier un comportement sans la cigarette qui fait partie intégrante des gestes.

- Dépendance chimique ou physique :

Rend compte du passage de la nicotine dans le sang et d'un entretien d'un certain niveau de nicotine. Le taux est exprimé en ng/ml. On fait un dosage de la cotinine dans l'urine : donne une idée du niveau moyen de nicotine que le fumeur utilise dans sa consommation moyenne.

- A l'interface des 2 dépendances précédentes, se trouve actuellement une 3^{ème} dépendance : la dépendance psychoactive = l'administration de la fumée en particulier de la nicotine sans forme d'effet de choc. Un certain niveau de nicotine va entraîner du plaisir, une stimulation, une détente, un effet coupe-faim, un effet apaisant... (les effets sont contradictoires selon les moments). La nicotine a des propriétés psychoactives au niveau du système de récompense.

Par voie pulmonaire, la nicotine met 7 secondes pour gagner les centres du cerveau. Par voie IV, elle met 14 secondes.

A l'arrêt du tabac, - on perd une habitude
- on perd l'entretien du taux de nicotine dans le sang
- on perd l'effet choc.

Il faut dépister les gens qui entretiennent cette dépendance du taux de nicotine dans le sang - Par cela, on utilise le questionnaire de Fagerstrom : son objectif principal est de savoir combien de temps met-on le matin au lever avant de fumer la 1^{ère} cigarette. On peut ainsi déterminer le niveau de dépendance à la nicotine - Si le patient fume sa 1^{ère} cigarette dans les 5 minutes suivant son lever, c'est qu'il est vraiment dépendant. On calcule aussi le nombre de cigarettes fumées par jour.

Interprétation du questionnaire :

si score > 6, dépendance à la nicotine → patch

si pas de dépendance, pas de patch.

1/3 des fumeurs présentent une dépendance chimique.

4. Evaluer les aspects → situationnels

→ émotionnels

→ cognitifs

5. Analyser les tentatives d'arrêt antérieures

6. Evaluer la motivation à l'arrêt et les capacités d'auto. Contrôle

* Mettre en place le sevrage

1. Renforcer la motivation du patient
Soutien psychologique

2. Bien choisir la date d'arrêt : c'est le fumeur lui-même qui prend la décision.

5) Aide au sevrage

Dans l'aide au sevrage, on trouve :

- la prescription fonction de la typologie
- les conseils hygiéno-diététiques
- l'aspect soutien psychologique

Il y a 2 types de conseils :

- apprendre à gérer les urgences, à décaler son effort dans la journée ; quand l'envie prend de fumer, s'occuper d'autre chose et faire patienter la demande. On peut boire un verre d'eau, faire des mouvements respiratoires de type détente = respiration avec expiration double.

Dans l'urgence du désir, il n'y a pas de bon discernement - Si on se donne 5 minutes de réflexion, on peut contrôler son comportement.

- apprendre à prévoir les difficultés, à les anticiper par être plus fort et se dire "non, j'ai choisi de ne pas fumer".

Le timbre à la nicotine :

2 groupes : 1 groupe traité et un groupe témoin.

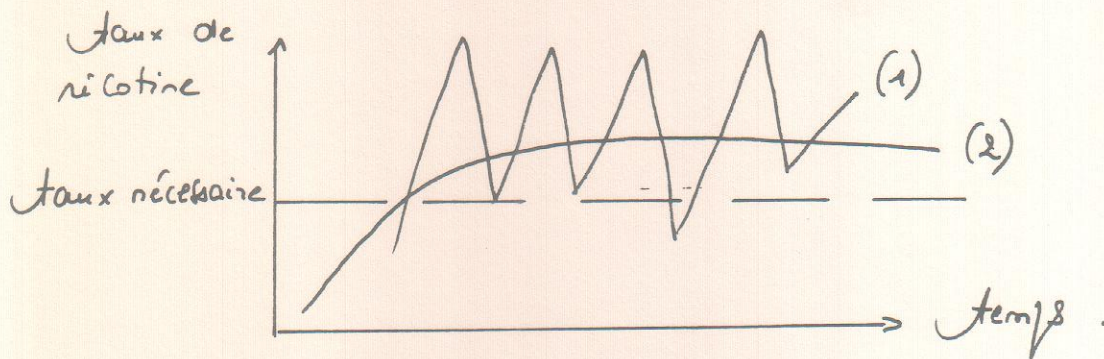
Dans les 3 premiers mois, on a observé un bénéfice dans le groupe traité par rapport au groupe témoin, de 25%. Cependant, à partir du 6^e au du 12^e mois, le bénéfice n'était plus significatif.

→ Le timbre double les chances de succès dans les 3 premiers mois. Après 1 an, les pourcentages de réussite rejoignent ceux des autres méthodes.

L'intérêt existe donc dans le début d'arrêt du tabac par atténuer les signes de sevrage. Pendant ce temps, le patient fait son travail psychologique de réaménagement de sa façon de vivre par vivre sans tabac.

un film a été fait résumant les idées principales du cours et donnant quelques informations complémentaires :

- La pulsion de fumer est liée à la présence de nicotine dans le sang. Si cette présence est inférieure à un certain taux de nicotine, le fumeur a "faim" de nicotine.



- (1) Pics correspondant aux shunts et aux pulsions du fumeur
- (2) Le patch de nicotine permet d'apporter un taux constant ; permet d'éviter les shunts et les pulsions en entretenant la dépendance chimique. Il diffuse progressivement dans l'organisme.

- Modalités pratiques d'utilisation du patch

- Ne plus consommer ni seule cigarette par ne pas mélanger les 2 types de nicotine.
- Utiliser 1 patch 1 jour, le changer le matin, toujours à la même heure, après la toilette en modifiant le lieu d'application - le presser sans frotter ni alcool ni éther et l'appliquer en frottant bien.
- Traitement de 3 mois
 - 1^{er} mois : patch de 30 cm²
 - 2^e mois : patch de 20 cm²
 - puis patch de 10 cm²

- Traitement non remboursé par la S.S - Revient à environ 500 francs / mois.
- Le suivi régulier est indispensable pour moduler les doses, prendre en charge l'anxiété, la prise de poids, la tendance dépressive (rôle du pharmacien)
- Le traitement est adapté au type et à l'intensité de dépendance de chaque fumeur.

- La prise de poids est due à une prise alimentaire plus importante. La nicotine agit sur le métabolisme de base : elle entraîne une modification calorique d'environ 300 kcal/j. Dans 50% des cas, les patients perdent entre 3 et 5 kg.
 --- 13% --- --- --- --- 13 kg.

Il faut prévenir les gens d'emblée.
 (De plus, la nicotine a un effet coupe-faim).

- Il faut vérifier s'il y a toujours des pulsions fortes à fumer au pas - Les recherches essaient de mieux supplémenter le taux de nicotine - Il faut être au delà de 50% du taux nécessaire pour obtenir un effet significatif.

Si la personne a une irritabilité importante, c'est qu'il y a un sur dosage.

Le pharmacien a un rôle dans la période initiale :
 Contre l'anxiété le stress, l'angoisse...

- fin du cours du 3.02.97 -

TEST DE FAGERSTRÖM
pour la dépendance à la nicotine
(FTND)

1 - *Combien de temps après le lever, fumez-vous votre première cigarette ?

- 5 minutes et moins 3
- de 6 à 30 minutes 2
- de 31 à 60 minutes 1
- au delà de 60 minutes 0

2 - Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les lieux interdits ?

- OUI 1
- NON 0

3 - Quelle est la meilleure cigarette ?

- la première 1
- une autre 0

4 - *Combien de cigarettes par jour fumez-vous ?

- 10 ou moins 0
- 11 - 20 1
- 21 - 30 2
- 31 et plus 3

5 - Fumez-vous davantage les premières heures après le lever ?

- OUI 1
- NON 0

6 - Fumez-vous même si une maladie vous cloue au lit ?

- OUI 1
- NON 0

TOTAL 10

≥ 6 fortement dépendant

Ronéo V - Officine
Hygiène
Intervenant : M.C NICOLLE

138
Lundi 10 février
14h-16h

FAYE Laurence
MOLINA Sylvie

LES INFECTIONS NOSOCOMIALES

1. Introduction - Généralités

1.1 Définition

Le terme "nosocomial" vient de "nosocomium" qui veut dire "hôpital" en grec.

Les infections nosocomiales regroupent les infections hospitalières et les infections acquises à l'hôpital, c'est à dire toute infection contractée par un malade hospitalisé, ni présente, ni en incubation à l'admission du patient. Elle survient 48h après l'arrivée du malade.

- Elles peuvent donc survenir en cours d'hospitalisation ou après la sortie de l'hôpital (c'est par cela, en autres, que les durées de séjours à l'hôpital sont de plus en plus brèves).
- Elles concernent le patient et le personnel - Par le personnel, les principaux risques sont les risques d'exposition au sang : sida, hépatite et le risque de tuberculose.
- 5 à 10% des patients hospitalisés contractent une infection ce qui représente en France, 500 000 à 1 million hospitalisés par an.
- 10 000 décès par an sont consécutifs aux infections acquises à l'hôpital. Cependant, l'imputabilité aux infections nosocomiales est difficile à définir.
- C'est un problème d'actualité ; les pubères publics en prennent de plus en plus conscience.

1.2 Les facteurs de risque

a) Liés au malade

- * Pathologies chroniques : Diabète, IR, LH
 Immunosuppression (cancer, leucémie, sida, aplasie).

* Pathologies aiguës motivant l'hospitalisation

- Polytraumatisme
- Les brûlés : sont des sujets qui n'ont plus de barrière cutanée - La colonisation des brûlures se fait en 48h; possibilité de passage dans le sang.

* Etat nutritionnel perturbé : obésité, dénutrition

- * Age : les extrêmes de la vie = < 1 an, > 65 ans
- Attention aux prématurés : le risque vital est important (mesures d'hygiène strictes)

b) Liés aux soins diagnostiques et thérapeutiques

- * Intervention chirurgicale : le risque est très différent suivant le type de chirurgie. On détermine les différents types de chirurgie avec un risque potentiel qui va en augmentant :

1. Chirurgie propre : < 2% d'infections pariétales
2. Plaie propre contaminée : 5 à 10%
3. Plaie contaminée : 15 à 30%
4. Plaie sale et infectée : 30 à 50%

(cf le tableau des classes de contamination et taux d'infections pariétales)

2 remarques : - un chiffre brut d'infections en chirurgie ne peut pas être analysé - Il faut qualifier la clinique et la classe. (Si on dit qu'en chirurgie propre, il y a 10% d'infections, cela pose un problème ; pour une autre classe, cela peut être normal)

- on donne une antibiothérapie pour la plaie propre et la plaie propre contaminée : sites non infectés.



Soit il y a un risque d'infection par rapport à un germe bien déterminé, soit l'infection est rare mais à risque (ex: lors de la mise en place d'une prothèse de hanche).

Les ATB sont ciblés par rapport au microorganisme et donnés en courte durée.

Antibiothérapie dans les 2 derniers stades car le site est déjà infecté.

Plus la durée d'intervention est longue, plus le risque d'infection est important.

Le score NAIS (Surveillance nationale des infections nosocomiales) fait intervenir 3 données :

- les classes de contamination
- le score ASA : score de gravité utilisé chez les réanimateurs
- la durée d'intervention

Ce score permet de stratifier les interventions pour mieux évaluer le taux d'infections.

(cf feuille polycopie ci-jointe)

* Actes invasifs (ouverture de la dernière barrière)

- Cathéter, sondage : les germes peuvent migrer le long du matériel invasif.

- Intubation, ventilation

- Ponction, dialyse

Les taux d'infections nosocomiales sont très différents selon les services (les actes sont plus fréquents en réanimation).

* Traitement : - Antibiothérapie
- Chimiothérapie anti-léucémique } traitements immunodépresseurs.

La chimiothérapie des leucémiques est très agressive (souvent)

le taux de polymorphisme devient < 500 (au ml)

Ceci concerne les services d'onco-hématologie

- des greffés : AHS + Immunodéfectueux

* Erreurs : insuffisance dans l'organisation des soins concernant

- le lavage des mains
- la stérilisation
- la désinfection
- l'asepsie
- l'antibiothérapie

Conclusion : variations dans la fréquence des infections nosocomiales

selon : - l'institution concernée

Les CHU recrutent les patients les plus graves, les plus immuno-déprimés - Les CHR (au niveau régional) ont un recrutement différent

- le type de service

- . Réanimation - U.S.I. (unités de soins intensifs) : 30% et plus d'infections nosocomiales
- . Chirurgie : variation en fonction des spécialités
- . Médecine

2. Fréquence - Localisations

Infections nosocomiales les plus fréquentes :

- Infections urinaires
- Infections des plaies opératoires
- Infections respiratoires
- Septicémies - Bactériémies

Des études ont été faites aux E.U. sur la répartition des

infections nosocomiales sur une dizaine de milliers de patients hospitalisés (étude SENIC - PROJECT)

Incidence : - globale : 5,7 %
- relative :

- . Infection urinaire : 42 %
- . Infection d'une plaie : 24 %
- . Infection respiratoire : 11 %
- . Bactériémie : 5 %
- . Autres : 18 %

Ces données ont été retrouvées dans d'autres études.

* Les infections urinaires

Le problème = les sondes

Comment diminuer le taux d'infections nosocomiales urinaires ?

- le protocole de pose doit être correct et bien utilisé
- la maintenance doit être correcte.

→ Il faut revoir les indications de la pose des sondes = ne pas sonder si cela n'est pas nécessaire, limiter la durée de sondage.

→ Attention à la pose

. au sondage des : ne jamais ouvrir le sac de la sonde - si on veut faire un prélèvement, il existe des sacs de prélèvement sur les sondes.

* Les infections respiratoires : les techniques de ventilation assistée, d'aspiration trachéale.

* Les bactériémies : 2 possibilités

- . soit primaires : souvent en relation avec un cathéter
- . soit secondaires : en relation avec un autre type d'infection.

* Autres : - oculaires

ex: les conjonctivites virales (souvent, petites épidémies en ophtalmologie à cause de petits appareils ou toujours stérilisés, mal désinfectés)

- gastro-entérites : en pédiatrie (le germe passe souvent par les mains du patient)

La surveillance des infections nosocomiales des plaies opératoires se fait pendant 30 jours ; pour les prothèses, on considère que c'est une infection nosocomiale si elle apparaît dans l'année qui suit la pose.

Par les infections urinaires, péri-utérines... : il existe pour chaque type d'infection, des définitions reconnues internationalement. Ceci permet la comparaison entre différents services, différents pays.

En France, on a repris les définitions du CDC = Center for disease control.

ex: pour les infections de plaies opératoires, il faut la présence de pus ou une nouvelle plaie même s'il n'y a pas de germes.

• dans une infection urinaire, il faut plus de 10^5 germes.

3. Les microorganismes

• Germes responsables des infections nosocomiales (IN) :

- bactéries
- virus
- champignons
- parasites

Flaie prépondérante des bactéries : 90%



3.1. Les bactéries

• Evolution : - 1960 → 1980 : 60% des IN sont dus à des bactéries gram (-) :

- Enterobacter
- Bacille pyocyane
- Acinetobacter

- 1990 : réapparition des bactéries gram (+)
 Staphylocoque blanc, doré
 Entérocoques

• Résistance aux ATB :

1940 : apparition du staphylocoque pénicillin-résistant

1950-60 : épidémie du staphylocoque pénicillin-résistant

1985 : apparition de la résistance de Klebsiella aux ATB

à β lactamase à spectre élargi.

Résistance aux - céphalosporines 3^e génération

- Aminosides
- Quinolones

1990 : apparition de nouveaux mécanismes de résistance

- Staph aureus méti-R
- Staph coagulase méti-R
- Pneumocoque pénicillin-R
- Entérocoque glycopeptide-R, en particulier

Enterococcus faecium.

• Répartition globale des germes en fonction des types d'infections :
(prépondérance de tel ou tel micro-organisme)

- Infections urinaires

• E. coli : le plus présent car existe à l'état commensal au niveau du TD, par voie des voies urinaires

- . Bacille pyocyanique = *Pseudomonas aeruginosa*
- . Entérologues
- Plaies opératoires :
 - . Staph aureus
 - . Entérologues
 - . E. coli
- Infections par les cathéters
 - . Staph epidermidis
 - . Staph aureus

Parmi toutes les infections profondes, le germe le plus présent est E. coli.

Etude de différents germes :

a) Staph aureus : Gram(+)

Dans l'étude NIVIS, est responsable de 10% des infections et à l'hôpital propre, de 14% des infections.

Importance de la résistance : en France, 34% de résistances

(en Suisse : 1,8%) → inquiétude des pouvoirs publics pour les germes S. aureus et Klebsiella et blâme de la direction des hôpitaux d'opie pour une meilleure maîtrise des germes multi-résistants.

Il faut connaître : - les réservoirs
- les sites d'infections

Pour le S. aureus, le réservoir est le rhinopharynx (nez) - le portage est transitoire, périodique - Il ne faut pas le traiter sauf dans des cas particuliers -

Mais attention : cette zone est un réservoir de germes contaminants. Il faut donc prendre des précautions comme par exemple, se laver les mains après la pose d'un masque.



On trouve du *S. aureus* sur la peau : responsable des infections des plaies opératoires, de la tétanos dans l'environnement → nettoyage avec des désinfectants des surfaces, du téléphone...

b) Staph. Stane : gram (+)

- Réservoir : peau
- Les infections concernent surtout les immunodéprimés (en hématologie)
- Devenir résistant à la méthicilline.
- Adhèrent le matériel : cathéters, prothèse fémorale ou valvulaire.

c) E. coli : gram (-)

- Réservoir : TD
- Responsable des infections urinaires
- Contamination souvent "de proximité" avec fuite au niveau de la pose ou de la maintenance.
- Dans l'environnement.

d) Pseudomonas aeruginosa

- Réservoir : TD de l'homme
- Responsable des infections urinaires, pulmonaires (les patients en Réa font des pneumonies à Pgo)
- Aiment l'eau, l'humidité : important les à l'hôpital, il y a beaucoup de réseaux hydriques (points d'eau, flabos d'ATS aqueux, robinets... Exemple des flabos d'éosine à l'eau utilisés surtout pour sterner la peau en les d'ulcère)

e) Aerobacter



1) Klebsiella

- Responsable des infections respiratoires, des voies aériennes supérieures.
- Dans une unité de Réa, la résistance est passée de 1% en 1985 à 36% en 81.

Remarques : - épidémie de *Senatia* dans un service de Réa due à la contamination d'un bol de robinet d'une chambre. La patiente arrivait d'un service de pneumo et se faisait des soins de bouche en utilisant un flacon hyperantimicrobien par *Senatia*. Comme le robinet du robinet était contaminé, le personnel se contaminait aussi en se lavant les mains.

- Avant on utilisait de l'iode à l'eau pour décontaminer le lardon ombilical. On a eu des infections à *Proteus* responsables de méningites, septicémies.

⇒ importance de l'utilisation des flacons unidose.

- par les serres liquides à l'hôpital : attention aux pompes que l'on se change les seringues régulièrement.

- les flacons stériles, les flacons d'insuline : il est préférable d'utiliser des flacons monodose car il y a un risque de contamination des flacons en série.

3.2 Les virus

- Problème surtout avec l'hépatite, le sida.
- concerne les CRV, herpes en particulier chez les immunodéprimés, le Rotavirus dans certains services de pédiatrie.

3.3 Les champignons

- Candida : appartient à la flore de pontage.

Réservoir digestif d'air leur présence dans les infections urinaires, des voies aériennes (en cas de ventilation mécanique assistée).

- Aspergillus : Contamination exogène dans l'air

- Pas pathogène chez les immunocompétents grâce à la barrière muco-ciliaire, aux PNV et Macrophages au niveau des poumons.

- responsable d'infections graves chez les patients aphasiques, greffés (plus de PNV).

La mortalité est importante, atteint de 60-70%.

En prévention des infections aspergillaires, on utilise les flux laminaires : système performant de traitement d'air - on met les patients dans un environnement dépourvu d'Aspergillus, avec un isolement complet pendant 30 jours.

Facteur de risque important : les travaux de réfection qui mettent en suspension un nombre considérable d'Aspergillus (dans le cas de la destruction de plafonds, de faux-plafonds)

3.3 Les parasites

- concerne la gale, les puces.
- Surtout dans les longs séjours : à gérer.

4. La chaîne de transmission

Elle reprend tous les éléments d'une étape d'IN.

- Agent étiologique
- Réservoir
- Porte de sortie
- Modes de transmission
- Porte d'entrée
- Hôte réceptif.

4.1 Agent étiologique : *ure*

4.2 Réservoirs

- * Animés :
- le malade : principal réservoir (on a plus de microbes en sa sueur que de cellules !)
 - . infecté
 - . porteur
 - le personnel
 - . transporteur passif (mains +++ , nez)
 - . portage
 - . infection mineure
 - les visiteurs
 - . pas grande importance
 - . les maîtriser au niveau des malades
- hyperréceptifs (hématologie, maternité : enfants en bas âge)

- * Inanimés :
- locaux, surface
 - équipement
 - matériel médico-chirurgical
 - produit
 - linge
 - alimentation

Nettoyage avec des produits efficaces, des protocoles : (né désinfection, désinfection ou stérilisation).

4.3 Transmission

- * Auto-contamination ou contamination endogène
 Ex.: la sonde urinaire. Le patient se contamine à partir

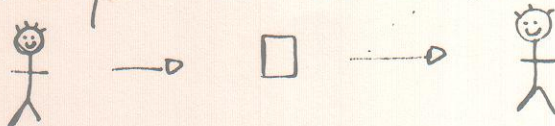
des germes présents de la TD.
 . la pose d'un cathéter

Ces germes ne sont pas facilement maîtrisables. De plus, la flore commensale des patients se modifie à l'hôpital : ils acquièrent des flore de portage résistantes (ex : entéroductéries multi-R).
 Faut-il faire un screening de tous les germes d'un patient qui arrive dans un service ? Le réservoir est important.

* Contamination croisée

- voie directe : d'un patient infecté à un autre sans intermédiaire (ex : infections respiratoires, BK, grippe)

- voie indirecte : à partir du matériel (ex : éponge infectée)



- voie manufaturée : la plus fréquente

4.4 Patient réceptif : facteurs de risque d'IN

En cas de transmission exogène :

4.5 Porte sortie

- Produits biologiques : sang, urines, selles, expectorations
- Peau : muqueuses, plaies, drainage

4.6 Porte entrée

- Effraction :
 - peau : plaie, ponction
 - circulatoire : cathéter
 - Cause naturelle : sondage vésical
- Pénétration par un orifice naturel : voie respiratoire, conjonctive

- un organe artificiel : trachéotomie
dialyse ...

5. Conséquences des IN

- 5 à 10% de patients hospitalisés sont concernés
- Prolongation de la durée de séjour (3-7 jours)
- Echec d'un acte de soin :
 - ↳ Réintervention chirurgicale
 - ↳ Invalidité : - temporaire
 - permanente
 - ↳ Evolution létale (10 000 décès/an)
- Entretien des nébuleuses pathogènes
- Augmentation de la charge de travail du personnel
- Fermeture (temporaire - définitive) de services
- Surcoût pendant et après hospitalisation
 - 2 à 5 milliards de francs/an : coût en relation avec l'allongement de séjour (5-7 jours)
 - Coût élargi des IN : difficile à évaluer
 - Coût direct : ↑ du temps d'hospitalisation
 - Coût indirect : nouvelle hospitalisation, soins de kiné, assistance à domicile...
 - Coûts sociaux : perte de journées de travail...

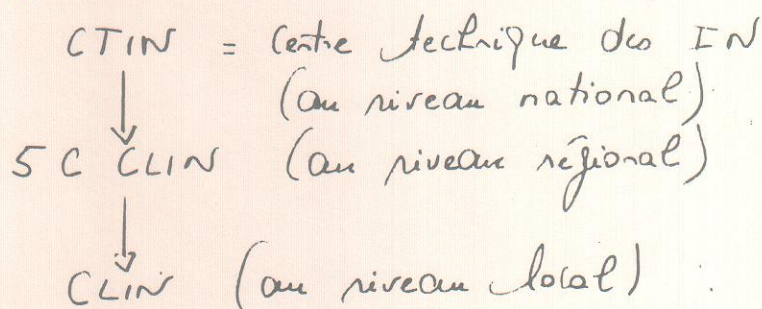
6. Stratégie de prévention

- Sensibilisation des personnels
- Protocoles de soins adaptés
- Matériel adapté
- Surveillance épidémiologique

Législation: prise de conscience en France des IN

Décret du 6 mai 1988: organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service hospitalier.

1992: création des CLIN (Comité de lutte contre les IN) au niveau local.



7. La surveillance des IN

Elle passe par une logique: surveiller, recueillir des informations au niveau d'incidence des IN, les analyser, les renvoyer pour faire des actions de prévention.

C'est important pour le service: c'est un indicateur de la qualité des soins; intervient dans le problème d'accréditation des hôpitaux. Mais reste hard à gérer.

Pour surveiller des niveaux de taux d'IN:

- enquêtes de type incidence = mesurent le nombre de nouveaux cas apparus au cours d'une période donnée. C'est une étude longitudinale, en suivi: on fait régulièrement dans les services par chambre le nombre de patients et le nombre de personnes infectés.

$$\text{Incidence} = \frac{\text{Nb patients infectés}}{\text{Nb patients présents}}$$

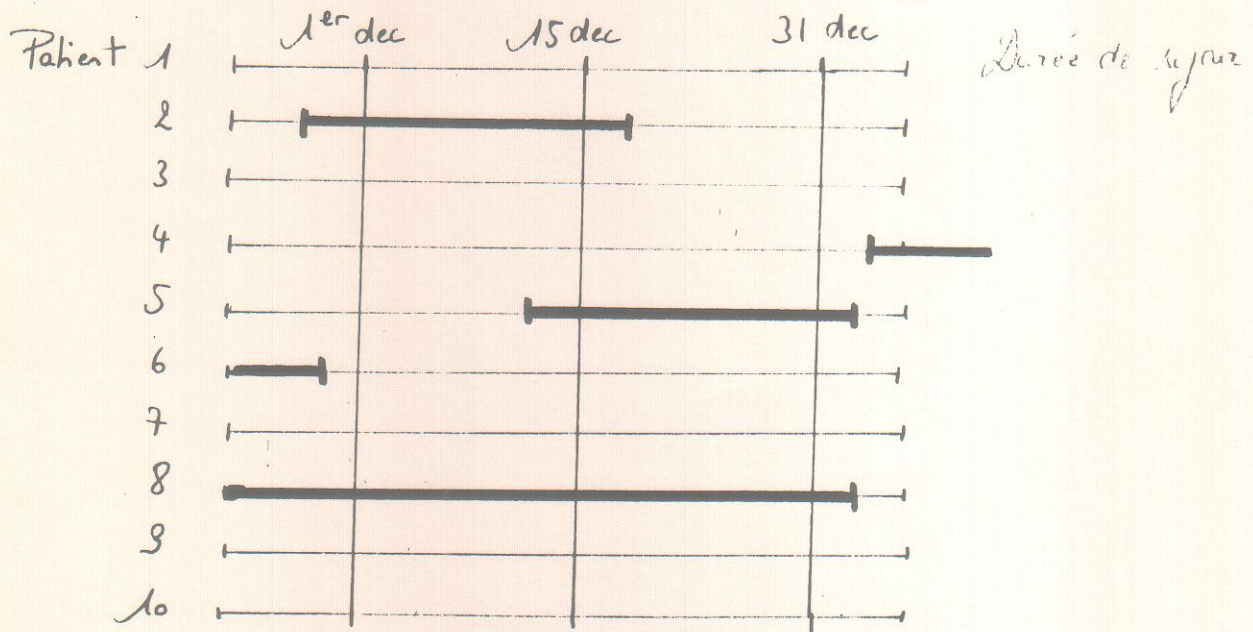
- enquêtes de prévalence: enquête faite sur un jour donné, une

Période donnée.

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{NB de cas au jour } J}{\text{NB de patients présents}}$$

Ici, il n'y a pas de suivi.

Exemple : dans un service de 10 patients



Incidences pendant le mois de décembre = 1 patient sur 10 = 10%
 Prévalence le 15 décembre = 3 patients soit 30%

On surveille les IN en fonction des services ; c'est une surveillance tournante.

Chirurgie : infections per-opératoires

Réa : infections respiratoires, urinaires

Il est plus intéressant de rendre un taux d'exposition par rapport à une durée d'exposition au risque (= durée du séjour).

On rend un nombre d'infections sur x jours patients par mois

$$\text{Incidence} = \frac{\text{Nb de nouveaux cas d'infection}}{\sum \text{des durées de séjour}} \times 10^2$$

Pour les infections urinaires :

$$I = \frac{\text{Nb de nouveaux cas d'infection urinaire}}{\text{Nb de jours de sondage urinaire / mois}} \times 10^2$$

On compare mieux ce qui se fait d'un mois à l'autre.
 Cependant, le travail est lancé au niveau des relevés
 (sondage de tel jour à tel jour, intubation de tel jour
 à tel jour...)

- fin du cours -

116

INFECTIONS NOSOCOMIALES

- 1 - Introduction - Généralités
- 2 - Fréquence
 - Localisations
 - Définitions
- 3 - Micro-organismes
 - Bactéries
 - Virus
 - Levures - Champignons
- 4 - Chaine épidémiologique
- 5 - Conséquences
- 6 - Prévention = stratégie globale
- 7 - Surveillance des IN

INFECTION NOSOCOMIALE (I.N.)

DÉFINITION

Infection nosocomiale

= Infection hospitalière

= Infection acquise à l'hôpital

On appelle infection nosocomiale une infection contractée par un malade hospitalisé, et qui n'était ni présente, ni en incubation à l'admission du malade.

➤ Peut survenir en cours d'hospitalisation ou après la sortie de l'hôpital

➤ Définition élargie = patient et personnel

Infections nosocomiales :

≈ 5 à 10 % des hospitalisés
500 000 à 1 million hospitalisés par an

10 000 décès par an

CLASSES DE CONTAMINATION ET TAUX D'INFECTIONS PARIETALES

<p>1 - CHIRURGIE PROPRE</p> <ul style="list-style-type: none">- Aucun viscère creux n'a été ouvert.- Aucune inflammation n'a été notée. <p>Moins de 2% d'infections pariétales</p>
<p>2 - CHIRURGIE PROPRE-CONTAMINEE</p> <ul style="list-style-type: none">- Ouverture d'un viscère creux (appareil gastro-intestinal, respiratoire, génito-urinaire) mais sans qu'aucune contamination significative ne soit survenue. <p>5 à 10% d'infections pariétales</p>
<p>3 - CHIRURGIE CONTAMINEE</p> <ul style="list-style-type: none">- Viscère creux ouvert et contamination importante des tissus par le contenu intestinal,<ul style="list-style-type: none">- ou présence d'une inflammation importante sans pus,- ou plaie traumatique survenue moins de 4 heures avant l'opération. <p>15 à 30% d'infections pariétales</p>
<p>4 - CHIRURGIE "SALE"</p> <ul style="list-style-type: none">- Si du pus est rencontré lors de l'intervention,<ul style="list-style-type: none">- ou une perforation de viscère,- ou une plaie traumatique remontant à plus de 4 heures avant l'intervention. <p>30 à 50% d'infections pariétales</p>

INDICE DE RISQUE NNIS

Les variables utilisées.

. *Classe de contamination*

- 0 = chirurgie propre ou propre contaminée
- 1 = chirurgie contaminée, sale ou infectée

. *Score ASA*

- 0 = patient sain ou avec maladie systémique légère
- 1 = patient avec atteinte systémique sérieuse ou invalidante, ou patient moribond.

. *Durée d'intervention*

- 0 = durée égale ou inférieure au percentile 75 de la distribution de la durée de cette intervention dans la population générale
- 1 = durée supérieure au percentile 75.

La valeur du P 75 pour la durée de chaque type d'intervention provient des résultats d'études américaines (annexe 6) que nous utiliserons en attendant qu'un recueil suffisant des durées françaises puisse nous permettre de réaliser notre propre P 75.

L'indice de risque NNIS est la somme des variables recodées et peut donc prendre des valeurs de 0 à 3.

Espèces	Types d'infections		
	Urinaires	Plaies opératoires	Tous confondus
Escherichia coli	30,7	11,5	17,8
Pseudomonas aeruginosa	12,7	8,9	11,4
Entérocoques	14,7	12,1	10,4
Staphylococcus aureus	1,6	18,6	10,3
Klebsiella spp.	8	5,2	7,4
Staphylocoques coagulase -	3,4	8,3	6,3
Enterobacter spp.	4,8	7	5,9
Candida spp.	5,4	1,7	5,6
Proteus spp.	7,4	5,2	5,1
Serratia spp.	1,2	2,1	2,3
autres	10,1	19,4	17,5

Distribution (en %) des infections acquises à l'hôpital selon les espèces de microorganismes en cause (USA) Données collectées par le Centers for Disease Control en 1984 (total = 29 562 isollements)

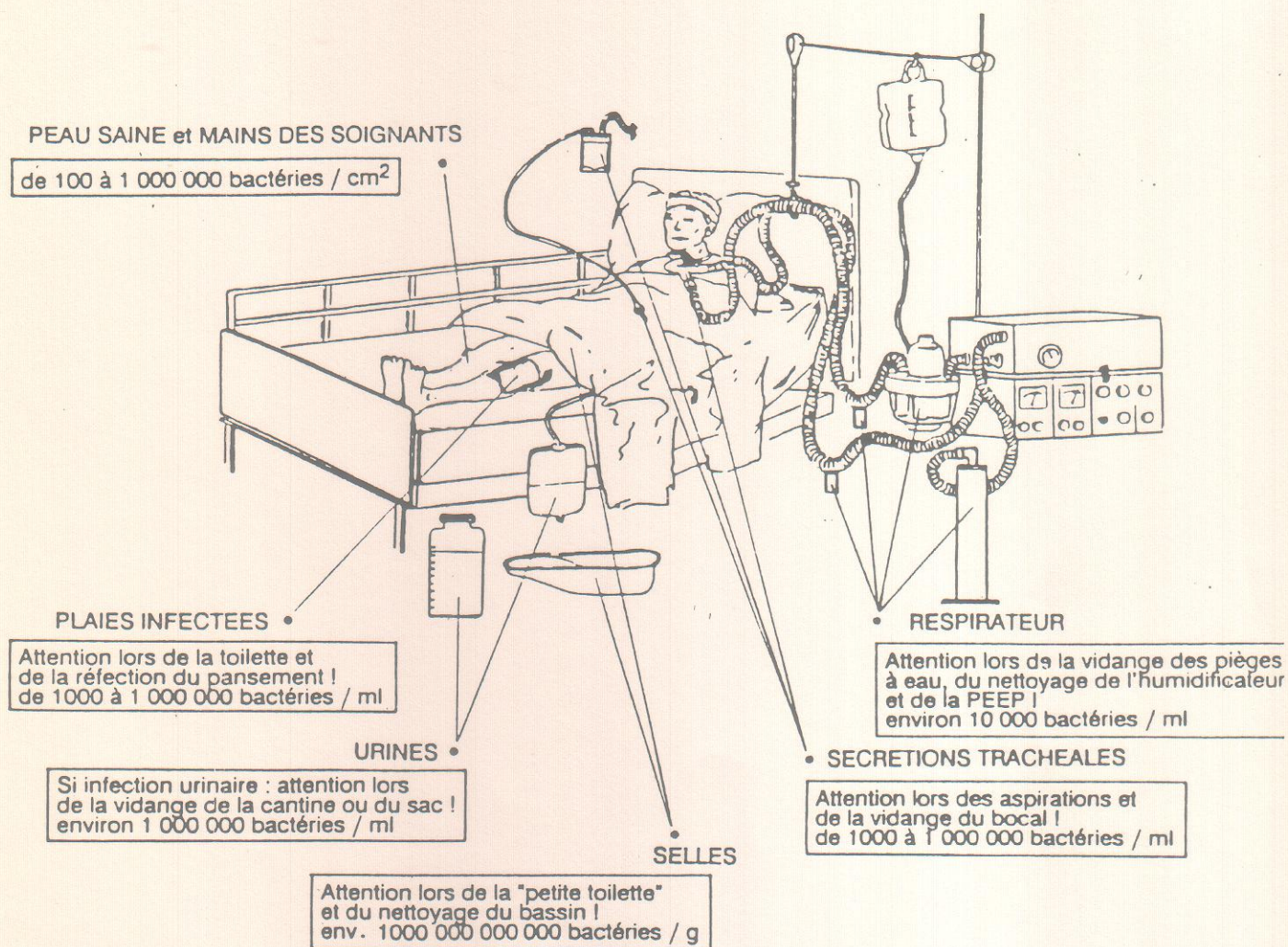
BAYER PHARMA

Surveillance européenne des staphylocoques méti-R
d'après VOSS et al-ICCAC 1992-

pays	SAMR (%)	Rifa-R (%)	clpro-R (%)	genta-R
Italie	39.6	31.7	87.8	100
France	33.8	52.4	97.0	97.0
Espagne	30.8	50.0	82.6	79.0
Belgique	24.5	12.1	90.9	96.9
Autriche	17.4	17.1	81.4	91.4
Allemagne	10.2	2.0	80.0	84.0
Suisse	1.8	50.0	50.0	62.5
Pays bas	1.6	12.5	50.0	75.0
Suède	0.1			
Danemark	0.1			

OÙ SONT LES BACTERIES ?

8



Ces bactéries sont principalement :

- des *Pseudomonas* ou des bactéries apparentées (bacille pyocyanique, *P. cepacia*, *Xanthomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, ...)
- des entérobactéries (dont *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *Escherichia coli*).

D'autres bactéries comme les staphylocoques (*S. coagulase-négatifs* et aussi souvent *S. aureus* = staphylocoque doré) sont naturellement présentes sur la peau et donc les mains.

LAVEZ-VOUS SOIGNEUSEMENT LES MAINS !

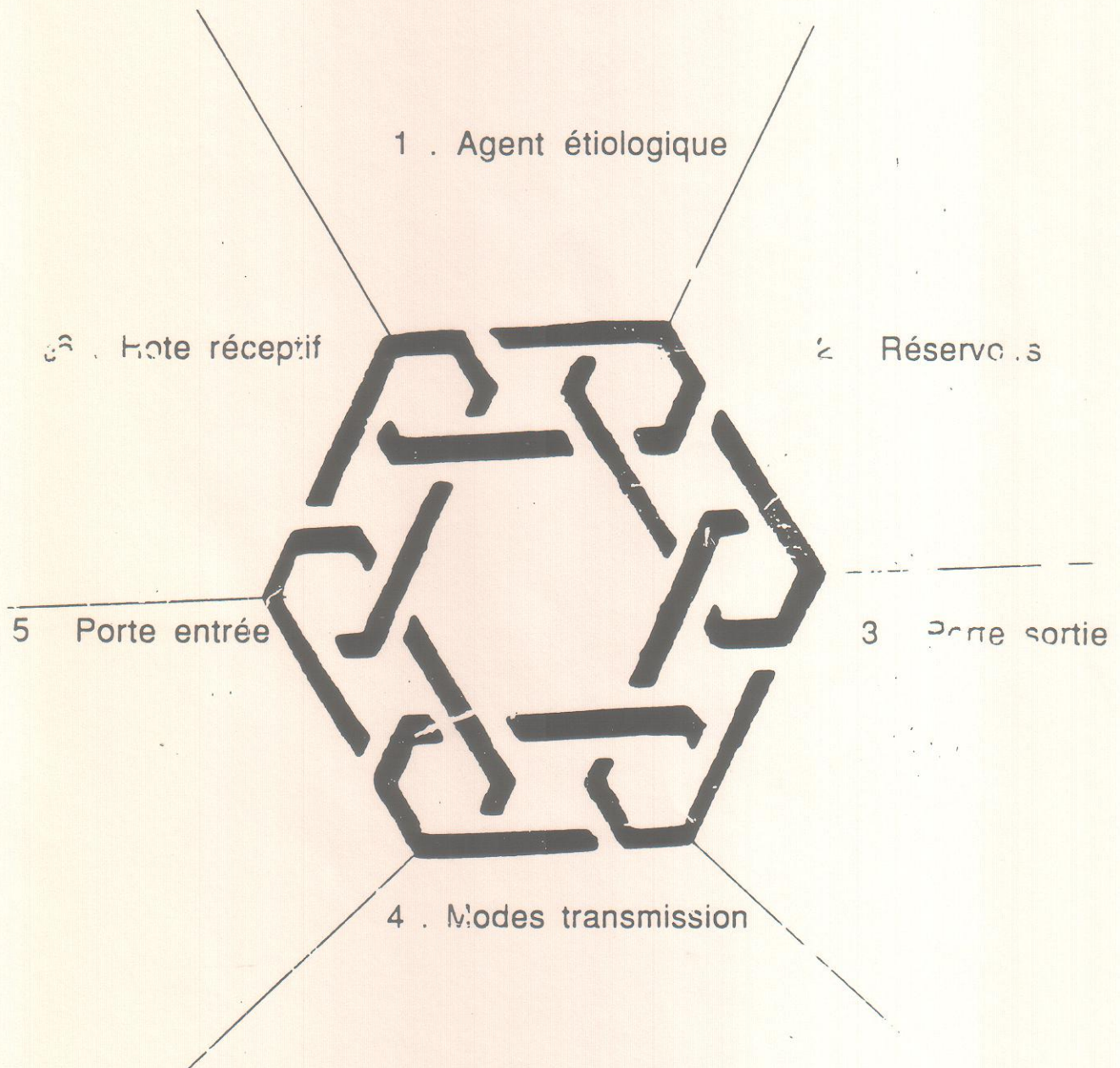
- * AVANT d'effectuer un soin, de laver, d'examiner un malade,
- * APRES ces différentes opérations,

AFIN D'EVITER LES TRANSMISSIONS CROISEES
D'UN MALADE A UN AUTRE MALADE.

- * ENTRE 2 soins ou manipulations chez un même malade : vidange des pièges à eau et aspiration trachéale, "petite toilette" et gavage ou soin de sonde urinaire ? etc ...

AFIN D'EVITER LE PASSAGE D'UNE BACTERIE D'UN SITE
A UN AUTRE SITE CHEZ UN MEME MALADE.

La chaîne de transmission



224

INFECTIONS NOSOCOMIALES LEGISLATION

DECRET 6 MAI 1988 : Organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier

CIRCULAIRE 13 OCTOBRE 1988

ARRETE 3 AOUT 1992 : (CTIN - CCLIN)

CIRCULAIRE 19 AVRIL 1995

CONCLUSION

ÉPIDÉMIOLOGIE

- FRÉQUENCE : 5%
- GRAVITÉ : 1 À 3% MORTALITÉ
- COÛT : 15 000 F/ CAS

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

- SENSIBILISATION DES PERSONNELS
- PROTOCOLES DE SOINS ADAPTÉS
- MATÉRIEL ADAPTÉ

SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

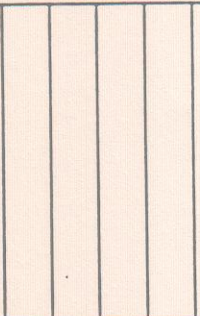
LES 10 PRINCIPAUX VECTEURS DE DISSÉMINATION
SONT LES 10 DOIGTS DE LA MAIN.

**PROGRAMME NATIONAL
INFECTIONS NOSOCOMIALES**

**Comité Technique National
INFECTIONS NOSOCOMIALES (CSHPF)**

-- DGS / DH
-- RNSP

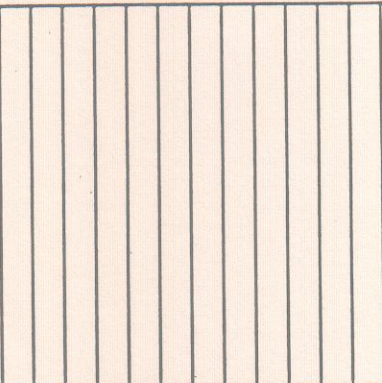
- . OBJECTIFS
- . COORDINATION
- . RECOMMANDATIONS
- . EVALUATION



**5 CENTRES DE COORDINATION
LUTTE CONTRE LES
INFECTIONS NOSOCOMIALES**

-- DRASS
-- CRAM
-- Autres

- . COORDINATION
- . RESEAUX
- . INVESTIGATION
- . COOPERATION
- . DOCUMENTATION



**COMITES DE LUTTE CONTRE LES
INFECTIONS NOSOCOMIALES**

-- CA
-- CME

- . MISE EN OEUVRE DES ACTIONS
- . POLITIQUE D'ETABLISSEMENT
- . FORMATION

CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE LYON

HOSPICES CIVILS DE LYON

HOPITAL EDOUARD HERRIOT
Fédération de Biochimie
5 place d'Arsonval
69437 LYON CEDEX 03
FRANCE

Tél : (33) 04 72 11 06 16
Fax : (33) 04 72 11 06 75

MISSION CNRS/CHU

Maison du CNRS
2 avenue Albert Einstein
BP. 1335
69609 VILLEURBANNE CEDEX
FRANCE

Tél : (33) 04 72 44 56 12
Fax : (33) 04 72 43 95 69

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE PHARMACIE
Laboratoire d'Hygiène et de Santé Publique
Laboratoire de Génie Biologique et Médical
8 avenue Rockefeller
69373 LYON CEDEX 08
FRANCE

Tél : (33) 04 78 77 70 07
Fax : (33) 04 78 77 72 45

Professeur Christian COLLOMBEL

Tél : 04 72 11 06 15

Docteur Odile DAMOUR

Tél : 04 72 11 06 18

Docteur Joëlle GOUDABLE

Tél : 04 72 11 75 81

Docteur Carole POUPON

Tél : 04 72 11 06 21

Docteur Jean-Paul STEGHENS

Tél : 04 72 11 06 20

Docteur Dominique TREPO

Tél : 04 72 11 06 23

Madame Françoise BEYERLE

Tél : 04 72 11 06 22

Docteur Françoise LASNE

Tél : 04 72 11 06 26

Mademoiselle Anne FABREGUETTE

Tél : 04 72 11 06 27

Tél : 04 72 11 75 81

5ème année UV Santé Publique et Environnement Module « Hygiène et Biosécurité » D. TREPO

Examen écrit du 11 avril 1997 - 17 h 45 - 18 h 45

-oOo-

Les techniques de stérilisation par la vapeur d'eau; Description sommaire des procédés, les étapes, les contrôles, avantages et inconvénients.