

Réunion de printemps de l'ADLF, 28 mai 2021

Webinaire

Point de situation à propos des :

DISPOSITIFS DE NUTRITION ENTERALE PEDIATRIQUE & OXYDE D'ETHYLENE

O. Sellal, Pharmacien, CHU Nantes

Contexte :

Avis 01/2021 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relatif à l'actualisation des recommandations de stérilisation des biberons en établissements de santé.

Etapes préalables

- ▣ 11/2011 : instruction de la Direction Générale de la Santé (DGS) aux ARS visant à s'assurer de l'arrêt de l'utilisation des biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène (OE) dans les maternités, pour les nouveau-nés à terme sans pathologie (poursuite provisoire de l'utilisation en néonatalogie).
- ▣ 12/2011 : avis du HCSP suite à la saisine par la DGS, à propos de l'intérêt de l'utilisation de biberons et de tétines stérilisées à l'OE, pour alimenter les nourrissons et nouveau-nés hospitalisés : aucune situation clinique ne nécessite de façon indispensable des biberons et tétines stériles, mais il est nécessaire de prouver que les dispositifs utilisés (réutilisables ou commercialisés) sont exempts de micro-organismes potentiellement pathogènes.
- ▣ 2012 : souhait des praticiens spécialisés du CHU de Nantes de continuer à disposer de biberons stériles pour les enfants fragiles de néonatalogie.

CERTIFICAT DE CONFORMITE

CAIR LGL certifie que les produits biberons, tétines et téterelles non stériles de la gamme NUTRICAIR sont produits sous process maîtrisé pour

- ✓ Garantir la maîtrise de la flore totale par dénombrement des germes aérobies totaux et des moisissures et levures totales en conformité avec la norme ISO11737 ;
- ✓ Garantir l'absence des microorganismes potentiellement pathogènes suivants :
 - *Bacillus Cereus*
 - Anaérobies sporulés
 - Entérobactéries
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus aureus*

Etapes préalables

- ▣ 09/2015 : l'ANSM publie un rappel à la loi et au respect des normes à l'attention des fabricants de DM destinés à la nutrition entérale pédiatrique, concernant le respect des doses d'OE résiduel (plusieurs audits non conformes - calcul complexe / industriels).
- ▣ 2016 : l'ANSM recommande de suivre la conformité des dispositifs de nutrition entérale pédiatrique retenus en marché, concernant le taux d'oxyde d'éthylène résiduel, au regard des normes en vigueur.
- ▣ 11/2018 : intervention lors du congrès de l'ADLF sur la stratégie adoptée par le CHU de Nantes concernant notre stratégie de référencement de biberons et tétines, dans le cadre des ruptures successives d'approvisionnement par la société BELDICO.

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 01/2021

- ❑ Objectif : compléter les avis précédents, notamment de 2011 et proposer une définition aux notions de « médicalement propre » ou « bactériologiquement propre » qui n'ont pas d'existence normative ou réglementaire.
- ❑ L'Inspection Générale des Affaires Sociales a confirmé le caractère non conforme de l'utilisation de l'OE pour la stérilisation de matériaux destinés à entrer au contact de denrées alimentaires, conformément aux recommandations de 1994 du Centre International de Recherche sur le Cancer.
- ❑ Le Conseil Supérieur de la Santé estime qu'il n'est pas avisé de poursuivre la stérilisation à l'OE de dispositifs destinés à l'alimentation des nourrissons et qu'un niveau de contamination à 10^{-2} est suffisant (sans germe pathogène). En cas de demande médicale de recours à un biberon stérile, il faudrait utiliser des biberons en verre stérilisés à la vapeur d'eau.

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 01/2021

- ▣ Le HCSP rappelle sa recommandation de 2011 de recourir à des biberons et tétines disposant de la preuve d'avoir bénéficié de traitements permettant de garantir l'absence de micro-organismes potentiellement pathogènes, quelle que soit la technique utilisée. De plus, ces dispositifs doivent être conformes à la réglementation des matériaux en contact avec les aliments.
- ▣ Le HCSP ne recommande pas le recours, en établissement de santé, à des biberons et tétines réutilisables (sauf pratique maîtrisée).
- ▣ Le HCSP décrit les 3 critères qui semblent pouvoir garantir le caractère « bactériologiquement propre » (niveau de flore revivifiable, absence de moisissures et levure, absence de germes pathogènes).

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 01/2021

- ❑ Le HCSP ne recommande pas le recours à l'oxyde d'éthylène pour aboutir aux objectifs précédents.
- ❑ Par contre l'HCSP valide le recours à l'irradiation entre 5 et 25 kGy, en fonction de l'aptitude des matériaux à supporter ces irradiation, sans être dégradé, ni émettre de composants toxiques (radicaux libres, acides issus de la dégradation des polymères...).
- ❑ Le HCSP recommande d'appliquer ces règles aux autres dispositifs destinés au recueil et la préparation des nutritons entérales.
- ❑ Le HCSP renforce sa recommandation de 2011 de ne pas recourir à des biberons et/ou tétines stériles à tous les enfants et nourrissons hospitalisés, même les plus à risque (aucune exception).

L'OXYDE D'ETHYLENE en quelques mots

DM stériles et oxyde d'éthylène

- ▣ On estime que 85% des dispositifs médicaux stériles commercialisés en Europe ont été stérilisés à l'oxyde d'éthylène.
- ▣ Si un DM est stérile il est identifié comme tel.
- ▣ Les DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène sont identifiés conformément à une norme ISO.



Qu'est ce qu'est l'oxyde d'éthylène ?

- ▣ C'est un gaz inodore de formule C_2H_4O .
- ▣ Sa petite taille lui confère un fort pouvoir de pénétration.
- ▣ Il a tendance à s'adsorber dans les matières plastiques.
- ▣ Il a été utilisé en tant qu'agent stérilisant en milieu industriel dès 1929, puis dans le domaine de la santé dans les années 1960 pour permettre de stériliser des dispositifs médicaux composés de matières plastiques thermosensibles (stérilisation impossible à la vapeur d'eau).
- ▣ C'est un agent stérilisant très efficace sur les bactéries, leurs spores, les champignons et les virus.

Propriétés toxiques de l'oxyde d'éthylène

- ▣ Sa grande réactivité et sa non spécificité lui conduit à réagir avec tous les tissus vivants.
- ▣ Il est irritant pour les muqueuses et probablement mutagène.
- ▣ Ces propriétés toxiques peuvent s'exercer sur les agents travaillant en stérilisation, ou sur les patients en cas de trop grande quantité de gaz rémanent dans les dispositifs médicaux stérilisés.
- ▣ Les modes d'expression de cette toxicité sont : sensibilisation, allergie, maux de tête, vertiges, nausées, irritation des muqueuses (oculaire, respiratoire), thrombocytopénie, fibrinolyse, collapsus cardiovasculaire, carcinogène 1B, mutagène 1B, génotoxique, toxique pour la reproduction...

Réduction du risque de rémanence

- ❑ Après la phase d'injection de l'oxyde d'éthylène dans l'enceinte de stérilisation et de mise en contact adéquate avec les dispositifs à stériliser, plusieurs mise sous vide de l'enceinte et rinçages à l'air filtré, sont effectués pour éliminer un maximum de gaz.
- ❑ Puis les dispositifs sont soit simplement stockés dans un local ventilé, soit placés dans une enceinte permettant de faire agir le vide, la chaleur et un rinçage à l'air filtré pour accélérer la désorption de l'oxyde d'éthylène.
- ❑ L'efficacité de la désorption dépend de la méthode utilisée, de la masse et de la géométrie de l'objet stérilisé, des matériaux de cet objet et de la nature des conditionnements entourant cet objet.

Réduction du risque de rémanence

- ▣ L'ANSM a publié en septembre 2015 une Décision de Police Sanitaire (DPS) concernant les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés, nouveau-nés (jusqu'à 28 jours et nourrissons de 28 jours à 23 mois).
- ▣ Cette DPS demande aux fabricants des dispositifs concernés de communiquer aux établissements de santé les données issues de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, notamment le taux de résidus d'oxyde d'éthylène (ROE) qu'ils garantissent au moment de la mise sur le marché desdits dispositifs.

POINT DE SITUATION

Concernant les dispositifs commercialisés :

Point de vue des fabricants

Avis de la société BELDICO

- ▣ La société BELDICO fournit 70 à 80% du marché français en biberons, tétines et téterelles.
- ▣ Dispose d'une gamme stérilisée à l'OE ou décontaminée par irradiation gamma conformes aux normes en vigueur.
- ▣ Les analyses d'oxyde d'éthylène résiduel régulièrement réalisés sur les biberons produits révèlent des taux 10 à 200 fois inférieurs aux limites normatives.
- ▣ Cette société a rétabli la sécurité d'approvisionnement de ses clients.

Avis de la société CAIR

- ▣ Le CHU de Nantes est l'un de ses principaux clients français de biberons non stériles, mais bactériologiquement propres et inertes à l'égard des aliments, irradiés Béta, conformément à l'avis du HCSP de 2011 repris par l'AFSSaPS en 2012.
- ▣ Aux USA et en Italie les DM destinés à la nutrition entérale pédiatrique ne sont pas stériles, mais médicalement propres.
- ▣ CAIR ne s'est pas penché sur le développement de DM de nutrition entérale non stérilisés. Par ailleurs, les plastiques de ces DM ne supportent pas l'irradiation.

Avis de la société CAIR

- ▣ Cette société a mis 2 ans et engagé 150 K€ pour réussir à produire des biberons après irradiation Béta ($8 \text{ KGy} - 10^{-2}$), sans induire de libération de radicaux toxiques.
- ▣ Cette technique n'est pas applicable aux biberons inviolables, du fait de la capsule en aluminium, qui ne peut pas être irradiée (ster OE).
- ▣ Un nouveau matériau était en cours de développement pour permettre la fabrication de téterelles pouvant supporter une irradiation Béta, mais les investissements sont stoppés en attendant la décision des autorités.
- ▣ De plus, CAIR commercialise toujours des biberons stérilisés à l'OE (10^{-6}), en garantissant un taux résiduel conformément aux normes ISO en vigueur .
- ▣ Avenir des biberons : si l'HAS confirme la mise en application des recommandation du HCSP, la société CAIR pourrait arrêter de commercialiser des biberons et tétines en France.
- ▣ CAIR ne peut techniquement pas engager sa responsabilité sur des dispositifs médicalement propres, ce statut étant finalement plus compliqué à garantir que la stérilité.

Avis de la société VYGON

- ❑ La société VYGON ne commercialise ni biberon, ni tétine, ni téterelle, mais est leader français de la commercialisation de dispositifs médicaux destinés à la nutrition entérale pédiatrique sécurisée.
- ❑ Cette société a bien identifié la communication du HCSP, mais attend les décisions des autorités pour prendre des décisions d'organisation.
- ❑ Par ailleurs, les DM de nutrition que VYGON commercialise sont conformes aux recommandations ANSM en terme d'OE résiduel.
- ❑ Les dispositifs que cette société commercialise sont constitués de matériaux qui ne supportent pas la stérilisation par irradiation.
- ❑ VYGON commercialise quelques dispositifs de nutrition non stériles, dans des indications où la stérilité n'avait aucun intérêt.

POINT DE SITUATION

Concernant les dispositifs commercialisés :

Point de vue des acheteurs

Cahier des charges des marchés

- ▣ 1. Pour les DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène, suite aux dispositions de la **Décision de police sanitaire ANSM du 10 septembre 2015 relative aux conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène** : à savoir, **il vous est demandé de nous communiquer la valeur de la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène** définie comme limite admissible que vous garantissez au moment de la mise sur le marché de vos dispositifs, et, ce plus particulièrement pour les dispositifs médicaux ayant un contact avec le patient, et utilisés chez les nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et nourrissons.

Peut-on se passer d'oxyde d'éthylène en Néonatalogie ?

- ▣ Depuis 2015, l'ANSM impose en France des taux d'OE seuils (60 µg/24h) pour les DM utilisés chez des enfants pris en charge en néonatalogie, au regard de la norme NF EN ISO 10339-7.
- ▣ Des pharmaciens hospitaliers ont récemment recensé les DM utilisés dans le service de Néonatalogie de leur établissement, afin de vérifier leur conformité à cette norme, au regard des données techniques fournies par les fournisseurs lors de l'appel d'offres.
- ▣ 60% de ces DM étaient stériles et stérilisé à l'OE.
- ▣ 30% n'étaient pas conformes à la norme.
- ▣ 5% ne disposaient pas d'information à ce sujet transmise par le fournisseur.

Conclusions

- ❑ Les fabricants attendent le positionnement des autorités à la suite de la publication des nouvelles recommandations 2021 du HCSP, pour définir leurs orientations stratégiques.
- ❑ Ils vont devoir moduler ces orientations en fonction de leurs divers marchés étant donné leur rôle de fournisseurs internationaux face à des pays qui n'adoptent pas les mêmes recommandations.
- ❑ Comme souvent dans le domaine médical, des recommandations se heurtent à la réalité industrielle du moment.
- ❑ Le contexte actuel d'approvisionnement en dispositifs médicaux est globalement perturbé du fait du contexte COVID, qui se cumule au contexte de la profonde réforme réglementaire européenne concernant la conception, l'évaluation, la fabrication, l'identification, la commercialisation et le suivi sanitaire des DM (MDR).