

F. GALTIER

LA STÉRILISATION

collection sous la direction de
A. DAUPHIN - M. DUFORESTEL

Arnette

PHARMASCOPIE
S O I N S E T T H E R A P I E S

Trédy CAVIN

SPÉCIMEN

LA STÉRILISATION

Dans la même collection :

« Les Antiseptiques et les désinfectants » - Dauphin, Mazin, 1994.

« Les Gaz et anesthésiques volatils » - Boudeville, Malledant, Trébaul, 1994.

« Les Gaz à usages médicaux » - Dauphin, Ségui, 1991.

« Médicaments et SIDA » - Certain, Guessant-Flambard, 1994.

PHARMASCOPIE
soins et thérapies
collection sous la direction de
A. DAUPHIN - M. DUFORESTEL

LA STÉRILISATION

F. GALTIER
Ingénieur ENSCP
Docteur ès Sciences Physiques

Arnette



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

COPYRIGHT © Arnette 1996

Arnette
Initiatives Santé
26, avenue de l'Europe
78141 Vélizy-Villacoublay Cedex
FRANCE

Toute reproduction, totale ou partielle de ce livre, par quelque procédé que ce soit, notamment photocopie ou microfilm, réservée pour tous pays

ISBN : 2.7184.0788.3

Sommaire

PRÉFACE.....	IX
AVANT-PROPOS	XI
INTRODUCTION.....	1
UN PEU D'HISTOIRE	5
Chapitre 1 : LES STÉRILISATEURS DISPOSITIFS MÉDICAUX DE CLASSE IIa DIRECTIVES ET NORMES EUROPÉENNES HARMONISÉES	21
Chapitre 2 : LA TERMINOLOGIE EUROPÉENNE.....	35
Définitions des termes généraux.....	35
Définitions des termes particuliers	39
Pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène	39
Pour la stérilisation par irradiation.....	40
Pour la stérilisation par chaleur humide	41
Définitions relatives aux systèmes pour l'essai des stérilisateurs	43
Systèmes biologiques	43
Systèmes non biologiques.....	45
Définitions relatives à la validation de l'emballage de dispositifs stérilisés au stade terminal	45
Définitions relatives à l'estimation de la population de micro-organismes sur un produit	46
Chapitre 3 : STÉRILISATION ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ.....	47
Les normes de la série NF EN 9000.....	47
Définitions des termes généraux concernant la qualité - NF X 50-120	49
Conséquences de la norme NF EN 29002 pour les services de stérilisation	50
Exigences particulières visées par les normes EN 46001 et NF 46002	52
Sur la définition de la stérilité et l'étiquetage « STÉRILE ».....	55
Les bonnes pratiques de stérilisation	57
Qualification d'un stérilisateur	58
Chapitre 4 : CROISSANCE ET MORT DES MICRO-ORGANISMES	59
Mécanisme général	59
Les spores.....	60
Les ATNC-prions.....	61

Chapitre 5 : L'INACTIVATION DES MICRO-ORGANISMES	65
La première loi et ses conséquences pédagogiques.....	65
La deuxième loi et ses conséquences pratiques	67
Étude algébrique des deux lois logarithmiques de la stérilisation	74
Le temps de réduction décimale : D_T	75
La valeur d'inactivation thermique : z	76
Temps équivalent : F_T et taux de létalité : L_T^Z	78
La valeur stérilisatrice F_T	81
Généralité de la notion de valeur stérilisatrice	81
Chapitre 6 : LES OPÉRATIONS PRÉALABLES À LA STÉRILISATION	87
Chapitre 7 : LA STÉRILISATION PAR L'AIR CHAUD	91
Chapitre 8 : LA STÉRILISATION PAR L'EAU UTILISÉE EN PHASE VAPEUR	93
Le procédé de stérilisation par la « chaleur humide ».....	93
La nouvelle réglementation	94
Lecture rapide de la norme EN 285	94
Construction des stérilisateurs	95
Performances des stérilisateurs	98
Documentation	98
Contrôles d'installation.....	98
Dispositifs d'essais : équipements et matériels	98
Assurance Qualité des stérilisateurs	100
Marquage et documents d'accompagnement.....	100
Cycles de stérilisation	101
Exemples de cycles	101
Étude critique du déroulement d'un cycle de stérilisation.....	101
Le chauffage de la charge.....	109
Consommation en vapeur des stérilisateurs	110
Notions pratiques sur la chaleur dissipée par rayonnement par les stérilisateurs	112
Saturation de la vapeur	112
Cycle de stérilisation et vapeur stérilisatrice	114
Séchage, par le vide, des solides poreux	114
Technologie des stérilisateurs à vapeur.....	115
Textes réglementaires concernant la sécurité des appareils à pression de vapeur	116
Les stérilisateurs à vapeur d'eau de petit volume (volume < 54 litres)	118
Chapitre 9 : LA STÉRILISATION PAR LES GAZ ALKYLANTS : OXYDE D'ÉTHYLÈNE ET ALDÉHYDE FORMIQUE	121
La stérilisation par l'oxyde d'éthylène	121
Propriétés physiques.....	121
Propriétés chimiques.....	122
L'inflammabilité.....	123
La toxicité.....	124
Le stérilisateur	124
Pratique de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène	125
– le conditionnement en température et en humidité	125

– la mesure de la concentration en oxyde d'éthylène	126
– la qualification opérationnelle microbiologique	127
– le déroulement du cycle de stérilisation	127
– la libération paramétrique.....	127
La désorption de l'oxyde d'éthylène	129
Taux maximal admissible pour les résidus de stérilisation	130
La stérilisation par le formaldéhyde	136
Propriétés physiques.....	136
Propriétés chimiques.....	137
Activité bactéricide du formaldéhyde	137
Un cycle de stérilisation par le formaldéhyde.....	137
Prétraitement	137
Oxyde d'éthylène ou formaldéhyde, que choisir ?.....	139

Chapitre 10 : LA STÉRILISATION À BASSE TEMPÉRATURE (T < 60 °C) PAR D'AUTRES AGENTS CHIMIQUES GAZEUX.....

Le procédé VPHP d'AMSCO.....	141
Le procédé STERRAD® de J and J MEDICAL	142
Autres agents stérilisants gazeux.....	144
Le dioxyde de chlore ClO ₂	144
L'ozone O ₃	145
Le mélange vapeur d'alcool éthylique/vapeur d'eau	146
Le procédé du LFB : ozone/eau oxygénée/acide acétique.....	146
L'acide peracétique CH ₃ CO ₃ H.....	146
Le procédé Plazlyte™ : acide peracétique et plasma d'hydrogène/oxygène/argon	146
Comparaison de plusieurs propriétés de divers agents stérilisants gazeux autres que l'eau et l'air	147

Chapitre 11 : LA STÉRILISATION PAR IRRADIATION.....

Principes généraux.....	149
Grandeurs physiques utilisées	151
Qualification des irradiateurs	152
Contrôle des procédés.....	152
La réglementation.....	152
Les irradiateurs utilisant les électrons accélérés	154
Les irradiateurs utilisant le rayonnement γ	154
Les irradiateurs utilisant le rayonnement X	155
Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'irradiation	155

Chapitre 12 : QUELQUES MÉTHODES INDUSTRIELLES DE STÉRILISATION.....

Chapitre 13 : LES CONTRÔLES DE STÉRILISATION ET DE STÉRILITÉ.....

Nature des contrôles	163
Organisation des contrôles.....	164
Libération paramétrique	165
Contamination initiale ou charge microbienne (biocharge)	165
Les indicateurs physico-chimiques	167
Exigences générales.....	167
Exigences pour les indicateurs de procédés (classe A).....	169

Le test de Bowie-Dick	169
Les indicateurs biologiques.....	172
Exigences générales.....	172
Détermination de la valeur de D.....	174
Systèmes destinés à être utilisés dans les stérilisateurs à oxyde d'éthylène	175
Systèmes destinés à être utilisés dans les stérilisateurs à la vapeur d'eau.....	176
Indicateurs biologiques pour d'autres procédés de stérilisation.....	176
Formes commerciales d'indicateurs biologiques	176
Intérêts des indicateurs biologiques.....	178
Chapitre 14 : LES EMBALLAGES POUR STÉRILISATION	179
Exigences générales pour tous les emballages y compris les conteneurs réutilisables	181
Exigences particulières pour les papiers d'emballage	181
Exigences particulières pour les sacs en papier	182
Exigences particulières pour les sachets et les gaines thermoscellables en papier et en film plastique...	185
Matériaux utilisés pour les emballages jetables.....	186
Exigences pour les conteneurs de stérilisation réutilisables.....	187
Chapitre 15 : L'EAU STÉRILE ET LES EAUX À L'HÔPITAL.....	189
Chapitre 16 : LA DÉSINFECTION DE L'AIR ET DES SURFACES.....	193
Chapitre 17 : LA CENTRALISATION DE LA STÉRILISATION.....	197
Chapitre 18 : LA MAINTENANCE DES ÉQUIPEMENTS.....	201
Chapitre 19 : QUELQUES ASPECTS ÉCONOMIQUES DE LA STÉRILISATION	203
UNITÉS ET SYMBOLES	209
ÉLÉMENTS DE BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE.....	213
INDEX	215

Préface

Il m'est agréable de préfacier la quatrième édition de *La Stérilisation* par Monsieur François GALTIER, Ingénieur de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris.

Pourquoi F. GALTIER ? Là, non plus, il n'y a pas eu de « génération spontanée » puisque notre collègue nous explique, dans l'avant-propos de son ouvrage, que son arrière-grand-père, Paul LEQUEUX, avait acquis une maison spécialisée depuis la fin du XIX^e siècle dans la fabrication des appareils de stérilisation. Ainsi, F. GALTIER nous fait connaître les problèmes posés par la stérilisation en commençant par nous en retracer l'histoire, passionnante : la vieille querelle de la génération spontanée, celle des abbés : Needham et Spallanzani, celle de Pasteur et Pouchet, etc. Elle nous montre combien les grands hommes (Buffon, Newton) peuvent être fragiles dans des domaines différents de ceux qui leur ont valu leur notoriété. Après ces très instructives pages historiques, F. GALTIER décrit magistralement toutes les méthodes actuellement utilisées pour la stérilisation, à chaud, à froid, physique et/ou chimique.

Il n'est pas inutile de rappeler les énormes conséquences économiques de la stérilisation : non seulement dans l'alimentation, pour la préservation de la nourriture mais, aussi, pour tous les produits que nous consommons, d'usage interne ou externe.

Bien entendu, il faut que les méthodes utilisées soient sans danger pour ceux qui les mettent en œuvre et ceux qui consomment les produits qui en résultent.

J'ai eu beaucoup de plaisir à lire cet ouvrage car, en dehors du sujet qu'il évoque et qui a, on le sait bien, son importance propre, le lecteur sera entraîné, pour peu qu'il se laisse conduire, vers des problèmes importants tels que l'asepsie dans les hôpitaux (10 000 morts par an en France estime-t-on) ; dans les écoles (Salmonelles), les opérations « mains propres » etc. L'avènement des sulfamides, des antibiotiques, de certains antiseptiques a fait perdre de vue toutes ces précautions que l'on prenait pour éviter « les germes ». De cuisantes péripéties de santé publique qui ont défrayé les chroniques médiatiques au cours des dernières années nous ramènent à la réalité du monde dans lequel nous vivons. L'eau de Javel a retrouvé ses lettres de noblesse...

Le livre de F. GALTIER possède, à cet égard, un contenu informatif remarquable. « Le diable se cache dans les détails » disent les Allemands. En voici une illustration.

Les spécialistes de la stérilisation trouveront, dans cet ouvrage, tout ce qui leur est nécessaire des points de vue scientifique, technique, législatif.

Les parties non techniques de l'ouvrage se lisent comme un roman ; c'est rare. Le succès que connaîtra cette quatrième édition sera au moins aussi grand que celui rencontré par les trois précédentes. C'est mérité et justifié.

Pierre Potier
Membre de l'Académie des Sciences

Avant-propos

Ce livre *La Stérilisation* fait suite aux trois éditions publiées sous le même titre aux éditions Graphotec entre 1985 et 1989.

La troisième édition arrivant à épuisement, Monsieur Alain Dauphin, directeur de cette collection, m'a demandé sur le métier de me remettre une quatrième fois à l'ouvrage.

J'ai accepté d'autant plus volontiers son invitation que nous partageons tous deux le même intérêt pour la formation professionnelle de ceux qui se servent, à l'hôpital ou ailleurs, quotidiennement ou occasionnellement, de produits et de techniques qui donnent des résultats dont la qualité dépend dans une large mesure du degré de connaissance qu'en ont leurs utilisateurs.

La stérilisation est un sujet d'autant plus intéressant que non seulement son champ d'application est très vaste puisque nous nous servons tous, fréquemment d'objets stérilisés, mais aussi parce que cette technique est l'une des plus anciennes que l'homme ait inventé, l'utilisant depuis des millénaires pour subvenir à ses besoins alimentaires, et seulement beaucoup plus tard pour améliorer sa santé.

Dans ce domaine de la santé, recouvrant l'hôpital, les laboratoires et l'industrie pharmaceutique, ces quinze dernières années, et plus particulièrement ces cinq dernières années, une somme considérable de travaux et de textes de référence a été produite par les commissions françaises, européennes et internationales de normalisation.

Dans cette édition, je me suis efforcé de présenter l'essentiel de ces travaux, que ces normes soient définitivement adoptées ou qu'elles aient atteint un degré d'élaboration tel que l'on puisse estimer leur rédaction comme quasiment définitive.

Ces textes sont si abondants que leur présentation dans ce livre est nécessairement abrégée et synthétique, j'ai laissé au lecteur le soin de rechercher dans le texte original l'information complète qui lui sera nécessaire pour la bonne exécution d'une tâche spécifique.

Cette nouvelle édition a été également l'occasion de dépouiller les précédentes d'une présentation à caractère exclusif de certains équipements de stérilisation fabriqués par une société dans laquelle j'ai travaillé pendant plus de vingt ans, et que j'ai eu l'honneur de diriger pendant près de dix ans.

C'est donc en toute indépendance vis-à-vis des constructeurs présents aujourd'hui sur le marché que je dédie cette édition, comme les précédentes, à mon arrière-grand-père Paul Lequeux, qui fit l'acquisition en 1882 du fonds de commerce de la maison Wiesnegg, acquis lui-même en 1831 d'un M. Rottier, ferblantier-lampiste. Les archives familiales m'ont appris que ce dernier, installé au n° 114 (devenu ultérieurement le n° 72) de la rue Saint-Jacques, comptait parmi ses clients la paroisse Saint-Jacques du Haut Pas, dont il allumait les quinquets.

Dans cet atelier, alors Maison Wiesnegg, situé à une centaine de mètres du laboratoire de Pasteur à l'École Normale Supérieure, rue d'Ulm, fut construit en 1879 le premier autoclave conçu par Chamberland, élève de Pasteur. Cet appareil est exposé de nos jours au Musée Pasteur à Paris, rue du docteur Roux, lui-même élève de Pasteur et fondateur de l'Institut Pasteur.

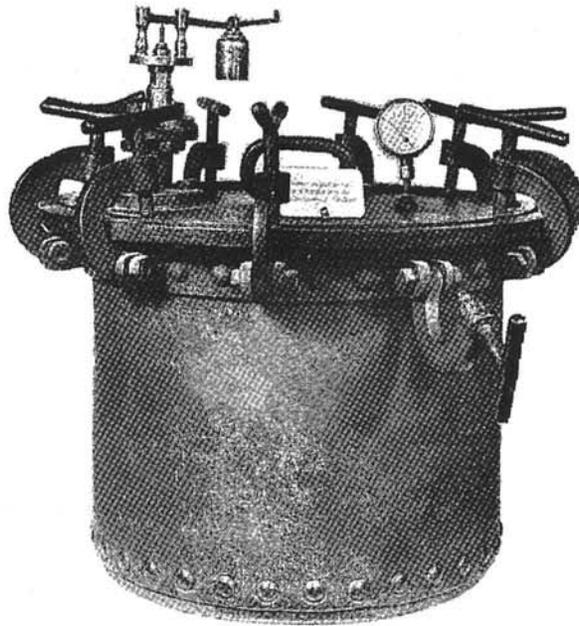


Figure 1 : L'autoclave de Chamberland (cliché Institut Pasteur).

Moins de dix ans plus tard, en 1888, on construisit également dans ce même atelier la première étuve de stérilisation conçue par le docteur Poupinel, dont il avait donné la première description dans la *Revue de chirurgie* en 1885, alors qu'il était jeune interne des hôpitaux.

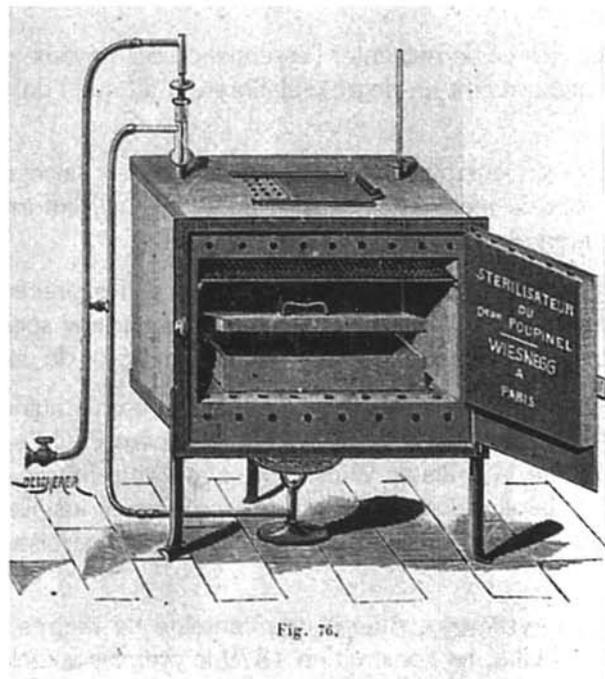


Figure 2 : L'étuve du docteur Poupinel (catalogue WIESNEGG-LEQUEUX 1889).

C'est pourquoi, héritier d'une longue tradition d'ingénieurs qui contribuèrent aux progrès des techniques de stérilisation ; avant de clore cet avant-propos je veux adresser mes sincères remerciements à MM. A.J. Berteaud et A. Germain avec lesquels j'ai collaboré ces dix dernières années pour développer une méthode nouvelle de stérilisation.

Ensemble nous avons mis au point et breveté (en Europe) un procédé de stérilisation industrielle des liquides et des mélanges solides-liquides par **induction directe d'énergie électrique micro-onde**, dont les performances sont en tous points supérieures à tous les autres procédés connus à ce jour. Nous avons également mis au point et breveté, en Europe, aux États-Unis et au Japon un **dosimètre spécifique** au chauffage micro-onde permettant non seulement d'assurer la traçabilité, objet par objet, de la charge stérilisée, mais aussi de doser la valeur stérilisatrice reçue par chaque objet pendant le traitement, ce qui représente un très grand pas en avant dans les procédures d'Assurance de la Qualité.

Enfin je tiens à remercier tout particulièrement les personnes qui m'ont fait l'amitié d'accepter la tâche ingrate de relire et de corriger ce manuscrit, et m'ont, en plus, prodigué leurs conseils pour en améliorer le contenu. Ce sont :

MM. le Professeur Jacques-Christian Darbord,
chaire de Microbiologie et de Virologie - Faculté de Pharmacie - Paris V

Le docteur Dominique Goulet,
Service Pharmaceutique de l'Hôpital Édouard Herriot

Jacques Lebas,
Pharmacien des Hôpitaux, chef du Service Pharmacie du C.H.R. d'Orléans

André Le Guyader,
G-Med (Organisme Notifié français pour le marquage CE des dispositifs médicaux),
Chef du Secteur Stérilisation, Blocs opératoires

René Védrenne,
Société Lequeux, Directeur de la Qualité

Introduction

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE ET STÉRILISATION

Paradoxalement, c'est lorsque le malade est à l'hôpital qu'il court le plus de risque d'infection, dont la conséquence sera l'altération de sa santé.

Chaque année, environ 10 % de la population européenne est admise à l'hôpital et à peu près 8% des patients hospitalisés acquerront une infection d'origine hospitalière.

Sur les 7 millions de malades hospitalisés chaque année en France, 600 000 contractent à l'hôpital une infection qu'ils n'avaient pas en y entrant, et qui est fatale pour près de 10 000 d'entre eux (estimation citée par le ministre de la Santé le 3 novembre 1994 lors de son intervention à une journée ayant pour thème les « Infections Nosocomiales »).

Ce nombre est comparable en grandeur à celui des décès dus aux accidents de la route.

La cause en est la **surinfection** intra-hospitalière, appelée « **nosocomiale** », en référence au mot d'origine grecque *νοσοκομία*, utilisé pour la première fois au II^e siècle ap. J.-C. par Arrien de Nicomédie, disciple d'Epictète avec le sens : soin du malade, et dont le sens actuel s'est fixé au V^e siècle dans le *Codex Justinianus*.

Cette surinfection a de nombreuses causes, en particulier, l'hôpital est un lieu où circule un grand nombre de personnes (personnel soignant, visiteurs), ce, vingt-quatre heures sur vingt-quatre. Les micro-organismes s'y concentrent, et plus particulièrement ceux qui sont les plus résistants, face auxquels les malades sont, eux, particulièrement vulnérables.

Le risque de surinfection varie suivant les services hospitaliers. Des enquêtes ponctuelles montrent que le risque est particulièrement élevé dans les services de soins intensifs, de grands brûlés, de polytraumatisés et chez les patients atteints de déficits immunitaires.

Outre le préjudice causé au malade, la surinfection intra-hospitalière entraîne des coûts considérables que l'on ne saurait négliger.

L'Assistance Publique de Paris a publié une évaluation réalisée en 1984 pour les hôpitaux parisiens, dont elle assure la gestion, selon laquelle la surinfection hospitalière était responsable de 800 décès annuels, et générait 250 millions de francs de coûts supplémentaires. Par extrapolation ce chiffre conduit à une première estimation du coût de l'infection nosocomiale, en 1984, à deux milliards de francs pour la France entière. Des études plus récentes conduisent à un chiffre plus voisin du double.

Un économiste de la santé, M. R. Meynet a montré en 1988 dans sa thèse de doctorat de sciences économiques intitulée *Micro-économie de l'infection nosocomiale*, que si l'on ajoutait aux coûts directs tous les coûts indirects, ce chiffre devrait être multiplié non par deux mais par dix. Le coût de l'infection nosocomiale pourrait donc être en France de l'ordre de 20 milliards de francs, soit 3 % du budget total de la santé, et un chiffre du même ordre de grandeur que la totalité des équipements acquis en un an par les hôpitaux.

Le nombre de décès annuel, lui, est très difficile à connaître avec précision car le décès peut survenir assez longtemps après le séjour à l'hôpital.

La situation n'est guère meilleure dans les autres pays développés.

Parmi les trente millions de personnes hospitalisées aux États-Unis en 1984, deux millions et demi d'entre elles ont été victimes d'une infection intra-hospitalière, ayant entraîné des soins supplémentaires dont le coût fut estimé par le Centre de Contrôle des Maladies d'Atlanta à deux milliards et demi de dollars à la suite d'un programme d'étude s'étendant sur dix ans et publiés en 1991 dans l'*American Journal of Medicine*.

Outre l'aspect éthique, les chiffres cités ci-dessus démontrent que **l'infection nosocomiale est un**

problème majeur de santé publique. Ils soulignent les enjeux économiques de l'amélioration de l'hygiène hospitalière et de la lutte contre la surinfection acquise à l'hôpital.

Il serait erroné de conclure que de mauvaises pratiques de stérilisation sont responsables de la majeure partie des infections nosocomiales. Une autre étude, menée de janvier 1990 à avril 1993 par le Centre d'Atlanta, mentionne que 15 % des infections nosocomiales proviennent de l'utilisation d'un dispositif médical défectueux, alors que 24 % sont associées à l'utilisation d'un produit et 21 % à un défaut dans l'application des procédures.

Organisation de la prévoyance et de la prévention des infections nosocomiales

Le décret n° 88-657 du 6 mai 1988 suivi de la circulaire ministérielle n° 263 du 13 octobre 1988 « *relative à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales* » précise « *les conditions dans lesquelles s'appliquent les dispositions relatives à l'institution des **Comités de lutte contre les infections nosocomiales*** ». Un tel comité « *doit être obligatoirement créé au sein de tout établissement d'hospitalisation public ou privé dès lors qu'il concourt au service public hospitalier* ». Cette circulaire se substituant à celle du 18 octobre 1973 renforce la portée d'expériences déjà anciennes.

Ces deux textes ont été complétés le 3 août 1992 par un arrêté du ministère de la Santé relatif à l'organisation du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) qui est une instance de proposition, de coordination et d'évaluation situé dans le cadre du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

Selon la circulaire de 1988, la vocation du Comité de lutte contre les infections nosocomiales est double :

- par sa liaison étroite, tant avec la direction de l'établissement qu'avec la commission médicale d'établissement, il apparaît bien **comme un centre de réflexion et de proposition**,
- appelé à travailler en collaboration effective et permanente avec les services cliniques, les laboratoires de biologie et la pharmacie ainsi qu'avec les services administratifs et techniques, il constitue un **dispositif d'intervention**.

La circulaire sus-citée fixe la composition de ce comité, parmi lesquels figurent obligatoirement le président ou le vice-président de la Commission

médicale d'établissement, le médecin hygiéniste lorsque l'établissement en compte, des praticiens issus de services cliniques de médecine, de chirurgie et d'autres services spécialisés, dont **obligatoirement un biologiste et le pharmacien responsable de la pharmacie** de l'établissement, et « *parmi les personnels soignants : une infirmière [...] qui aura la charge de veiller à l'application concrète des règles d'hygiène [...] ainsi que des membres associés dont le directeur général de l'établissement, ou son représentant.* »

La circulaire budgétaire n° 70 du 24 décembre 1991 incite au financement d'actions de mise en place de programmes de surveillance et de prévention des infections nosocomiales.

Une enquête de la Direction Générale de la Santé effectuée en 1991 a montré que 88 % des établissements hospitaliers s'étaient dotés de Comités de lutte contre les infections nosocomiales.

Au niveau national les comités d'hôpitaux sont reliés à cinq centres régionaux de coordination (Est, Ouest, Paris Nord, Sud-Est, Sud-Ouest), CCLIN, implantés dans un service d'un Centre Hospitalier Universitaire.

Enfin, le ministère de la Santé a créé en 1995 une cellule nationale de lutte contre les infections nosocomiales, commune à la Direction des Hôpitaux et à la Direction Générale de la Santé.

Le Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France, section « Prophylaxie des maladies », groupe de travail « Infections nosocomiales » a fait paraître en juin 1992 un fascicule intitulé *100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales*.

Enfin, le directeur des Hôpitaux et le directeur général de la Santé ont cosigné le 19 avril 1995 une circulaire de synthèse sur la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé publics ou privés, s'inscrivant dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales présenté par le ministre le 3 novembre 1994.

Cette circulaire porte sur :

- les objectifs des actions de prévention et de surveillance ;
- les modalités des actions de la prévention, rappelant la composition et les missions des CLIN ;
- le rôle des structures extrahospitalières en lien avec les CLIN, tant au niveau national (CTIN) qu'au niveau inter-régional (CCLIN) ;
- l'évaluation des actions.

La stérilisation occupe une place privilégiée au service de l'hygiène hospitalière. Les résultats des

enquêtes sur la stérilisation en milieu hospitalier réalisées en France, il y a une vingtaine d'années, par deux syndicats de pharmaciens des hôpitaux mesuraient à cette époque le chemin à parcourir. Les congrès annuels organisés par le CEFH (Centre d'Études et de Formation Hospitalière) depuis 1978 montrent que ce chemin sera encore long.

Néanmoins, il ne sert à rien de disposer de matériels sophistiqués, si en même temps sont commises des fautes élémentaires d'asepsie. Un **effort prioritaire** doit être consacré à **l'éducation** de **toutes** les catégories de personnel.

La **qualification du personnel** est rappelée de façon constante dans toutes les nouvelles normes européennes traitant de la stérilisation, des stérilisateur et de leurs accessoires.

OPÉRATION « MAINS PROPRES »

Ce sous-titre peut paraître à première vue raccourci par sa connotation d'une actualité très médiatisée. Il ne doit rien à cette actualité.

La main est le **mode prépondérant de transmission** des micro-organismes, que ce soit à l'hôpital ou dans tout autre secteur de l'activité humaine, notamment ceux de l'agro-alimentaire et de la restauration.

Pas d'hygiène sans mains propres !

Voici le résultat consternant d'une enquête faite en novembre 1994 lors de la réunion de la Société Américaine de Microbiologie. Sur les personnes sortant des toilettes : 44 % des hommes et 13 %

des femmes **ne s'étaient pas lavé les mains** en sortant de ces lieux. Tout commentaire est superflu.

Le même mois on pouvait lire dans la page scientifique d'un grand quotidien national sous le titre Opération « mains propres » (sous-titré : pour l'hygiène hospitalière) un article de présentation du plan à cinq ans proposé par le ministre de la Santé : « *Un exemple simpliste qui revient pourtant à chaque réunion d'hygiénistes : le personnel hospitalier, quelle que soit sa fonction, sait que le lavage des mains est indispensable. Mais la technique n'est guère enseignée, et si les lavabos sont mal placés, dans des lieux éloignés, cette règle élémentaire sera mal respectée.* »

En 1994, une enquête réalisée à l'hôpital Bichat à Paris par le CLIN de cet hôpital a révélé que 89 % des infirmières se lavaient les mains après un contact avec un malade, contre seulement 67 % des médecins.

Si l'acte de se laver régulièrement les mains est important en lui-même, le réflexe qui conduit à l'exécuter systématiquement avant d'effectuer un acte de soin médical l'est encore plus, car il apporte la preuve d'une prise de conscience dont les conséquences dépassent de loin celles que l'on cherche à obtenir par l'acquisition de matériels ou de produits performants et pour certains coûteux.

On pourrait prendre des mesures prophylactiques simples et peu coûteuses, par exemple rendre obligatoire l'affichage dans les toilettes de tous les établissements recevant du public, à commencer par les hôpitaux, d'un panneau de grandes dimensions, fixé à la porte de sortie, sur lequel serait écrit « **vous êtes-vous lavé les mains avant de sortir ?** » Texte renforcé par des pictogrammes explicites.

Un peu d'histoire

« On ne connaît bien une science que lorsqu'on
en connaît l'histoire »
Auguste Comte
Cours de philosophie positive (1830-1842)

LA PRÉHISTOIRE

Comme Monsieur Jourdain faisait de la prose sans le savoir, l'homme préhistorique ignorait qu'il pratiquait l'art de la désinfection.

En effet l'analyse chimique des cendres de ses foyers nous a appris que pour conserver, l'hiver, la viande du gibier tué à la belle saison, il utilisait de préférence certaines essences d'arbres dont il savait par expérience que la combustion améliorait le résultat des fumigations. Nous savons aujourd'hui que ces essences sont riches en composés phénoliques.

L'alimentation humaine est depuis l'origine, l'objet premier de la désinfection dont les applications sanitaires, hospitalières ou autres, ne se généralisèrent qu'à la fin du siècle dernier.

L'ANTIQUITÉ

Quittons la préhistoire pour l'Histoire. Celle-ci offre un exemple remarquable de désinfection avec l'art des embaumeurs de l'Égypte antique qui furent les premiers à codifier la désinfection chimique.

Réservée à l'origine aux seuls pharaons, la momification constituait leur passeport pour l'éternité. La préservation pendant « quarante siècles » de l'état désinfecté de la momie dans des sarcophages emboîtés étanches, mettant la momie à l'abri de la recontamination, permet d'approcher déjà ce que sera la stérilisation.

Ces momies, dont celle de Ramsès II, exposées au musée archéologique du Caire, extraites de leurs sarcophages et exposées dans des vitrines non étanches, à la chaleur des lampes d'éclairage, se détériorèrent si vite par prolifération des micro-organismes maintenus jusqu'alors dans un état quiescent qu'il fallut les (re)stériliser après quelques dizaines d'années. Ce traitement fut effectué en France en 1976 par le Commissariat à l'Énergie Atomique à Saclay au moyen d'un stérilisateur, par rayonnement γ en appliquant une dose d'énergie de 18 kGy (voir figure 1).

L'usage du feu est cité dans la Bible au Lévitique comme moyen de purification.

La littérature grecque contient une autre des plus anciennes références sur la désinfection. HOMÈRE au chant XXII de l'*Odyssée*, raconte que de retour en son palais d'Ithaque, après avoir tué les prétendants à la main de son épouse Pénélope et à son trône, Ulysse demanda à sa vieille nourrice Euryclée de désinfecter la salle du banquet en y faisant brûler du soufre. Cette technique est encore quelquefois utilisée de nos jours pour « soufrer » les tonneaux de vin.

Les procédés utilisés aujourd'hui de désinfection des locaux par l'aldéhyde formique ne sont pas très différents dans leur principe.

De nombreuses pratiques actuelles sont plusieurs fois millénaires.

HÉRODOTE (484-424 av. J.-C.) dans sa première enquête (récit du voyage en Perse), rapporte que, lorsqu'il était en campagne, Cyrus ne buvait que de l'eau bouillie d'un affluent du Tigre. « *Le Grand Roi, en effet, ne boit que de l'eau du fleuve Choapse, qui coule près de Suse. On transporte donc dans des vases d'argent sur d'innombrables chariots attelés de mulets, l'eau bouillie du Choapse. Cette eau accompagne partout le roi, où qu'il aille* » (voir figure 2).



Figures 1a et 1b : Momie de RAMSÈS avant stérilisation par électrons accélérés – (cliché CEA).

« Les radioéléments et leurs civilisations » Eyrolles – collection CRA – 1980.

La momie de RAMSÈS II, en danger de destruction au musée du Caire a été transportée en France en septembre 1976. Les analyses ont révélé la présence de plusieurs dizaines d'espèces fongiques.

Les conditions de traitement imposaient de recourir à un procédé de désinfection à température et pression ambiante, sans aucun apport de produit chimique.

Le rayonnement gamma du cobalt 60 a permis de répondre à ces exigences ; il présentait en outre l'avantage de permettre la stérilisation de la momie au travers de son emballage de transport. La vitrine de présentation, fermée, faisant partie de l'emballage, son contenu pouvait y rester exposé ultérieurement en atmosphère stérile, pour préserver la momie après traitement.

La momie de RAMSÈS II a reçu une dose de 1,8 Mrad suffisante pour détruire les espèces fongiques. Des études préliminaires ont démontré l'absence d'altération significative des constituants d'autres momies irradiées dans les mêmes conditions.

La plupart des chefs d'État, aujourd'hui, ont adopté la même pratique au cours de leurs voyages à l'étranger, afin d'éviter certains désagréments bien connus des touristes.

HIPPOCRATE (460-377 av. J.-C.), premier des médecins, préconisait l'eau bouillie pour le lavage des mains des chirurgiens.

ARISTOTE (384-322 av. J.-C.) recommandait aux soldats d'Alexandre le Grand de faire bouillir l'eau pour la rendre potable. Tous les médecins militaires connaissent les effets désastreux de l'ami-

biase qui a affaibli au cours des siècles l'état sanitaire des troupes en campagne.

Dans l'antiquité, philosophie et médecine se mêlaient étroitement, et tout le monde était convaincu de l'existence **des générations spontanées**.

Pour ARISTOTE, tout corps sec devient humide, et tout corps humide qui sèche engendre des animaux.

LUCRÈCE (98-55 av. J.-C.) partage cette croyance. « *Les vers vivants*, écrit-il dans le **De**

Rerum Natura, peuvent sortir de la terre immonde lorsque détrempée par les pluies excessives, elle entre en putréfaction. »



Figure 2 : Cyrus le Grand.

D'un savoir encyclopédique, VARRO (117-26 av. J.-C.), à peu près contemporain de Lucrèce, sera l'un des premiers partisans d'une théorie opposée. Il écrit dans son traité *Res Rusticae*, « des petites créatures invisibles à l'œil remplissent l'atmosphère, inhalées, elles causent de dangereuses maladies ».

Le **Moyen-Age** n'apportera pas de contribution à l'avancement de l'art de la désinfection.

LA RENAISSANCE

Les premiers pas de la microbiologie

En 1546, **Fracastorius**, l'un des premiers épidémiologistes, publie ses observations sous le titre *De Contagione*. Comme Varro, il soupçonne l'existence d'imperceptibles germes de maladie : « qui se multiplient rapidement ».

XVII^e SIÈCLE

À la fin de ce siècle seront effectuées les premières observations microscopiques

Un siècle et demi plus tard, grâce au microscope simple qu'il perfectionne, dans une lettre adressée à la *Royal Society*, datée du 7 septembre 1674, Antoni van LEEUWENHOEK décrit les premiers **micro-organismes**, pour lesquels il invente le mot *animalcule* : « Ces animalcules étaient de différentes couleurs, certains étaient blanchâtres et transparents, d'autres étaient verts avec de très petites écailles brillantes, d'autres gris. Et les déplacements dans l'eau de la plupart d'entre eux étaient si rapides, si variés, que j'avoue ne pas avoir pu m'étonner en les voyant. Je juge que ces créatures étaient mille fois plus petites que les plus petites que j'avais vues dans la peau du fromage, la farine, le moisi et autres... » (voir figure 3).

La microbiologie faisait ses premiers pas, et on se querellait déjà à propos de la doctrine des générations spontanées que Leeuwenhoek qualifiait de « fantasme ridicule », « préjugé contre nature », « position païenne », « doctrine inconcevable ».

Si ses historiographes ont établi que Leeuwenhoek n'était pas l'inventeur du microscope, lequel était utilisé depuis le XVI^e siècle, par contre ils lui reconnurent son rôle de pionnier de l'observation microscopique, comme en témoigne les quelques trois cents lettres publiées dans les *Philosophical Transactions* entre 1673 et 1724. Leeuwenhoek, mieux que quiconque, maîtrisait parfaitement la fabrication et le polissage des lentilles, qui constituaient l'optique des microscopes dits « simples ». Ces lentilles de la grosseur d'une tête d'épingle étaient maintenues entre deux plaques rivetées en or ou en argent constituant le statif. Elles permettaient d'atteindre des grossissements de l'ordre de 200 en minimisant les aberrations chromatiques de sphéricité dont souffraient les microscopes composés semblables à ceux utilisés aujourd'hui, qui, eux, furent mis au point entre 1591 et 1608 par Zacharias Janssen. Placé très près de l'œil, le microscope était éclairé par la lueur de la flamme d'une bougie. Leeuwenhoek en fabriqua plus de 500. Ce type de microscope fut utilisé jusqu'au XIX^e siècle, notamment par Spallanzani et Linné.

Ses observations ébranlèrent sérieusement la croyance générale dans les générations spontanées.

Dès lors **l'histoire de la stérilisation devient et demeurera définitivement inséparable de celle de la microbiologie.**



3a



3b

Figure 3a et b : Antoni van Leeuwenhoek et l'un de ses microscopes « simples ».

À cette même époque, à la cour de Côme III de Médicis, l'italien Francesco REDI (1626-1698) célèbre comme médecin, auteur d'une *Histoire Naturelle*, et aussi comme poète, pressentit un certain nombre de découvertes modernes en matière de bactériologie, et le moyen d'obtenir l'immunité contre certaines maladies par inoculation. Il démontra que les vers qui se développent sur les viandes ne s'engendrent pas spontanément, mais proviennent des œufs déposés par les mouches. Redi écrivait « *les insectes ne nais-*

sent de l'âme ni des plantes, ni des animaux, mais naissent tous des œufs ». Francesco Redi est considéré comme la fondateur de la parasitologie, il lui revient le mérite d'avoir porté un coup si sérieux à l'antique croyance des générations spontanées, qu'il devint de plus en plus difficile de soutenir cette thèse. Sa renommée lui valut d'avoir sa statue à Florence dans la colonnade des Offices, à côté des artistes et des savants italiens les plus illustres de son temps.



Figure 4 : Francesco Redi (cliché Galerie des Offices - Florence).

XVIII^e SIÈCLE (1^{re} MOITIÉ)

Démarche habituelle pour la **connaissance scientifique**, au cours des **deux siècles suivants**, les chercheurs vont passer du stade de **l'observation** à celui de **l'expérimentation**.

S'appuyant sur les observations microscopiques de Needham, Buffon élabore une doctrine vivement contestée par les savants de l'époque et principalement par Réaumur.

La partie historique de la première moitié de ce siècle est empruntée à Jean Rostand. Dans un livre extrêmement bien documenté, intitulé *La genèse de la vie*, sous-titré « Histoire des idées sur la génération spontanée » paru en 1943, Jean ROSTAND avec tout

son talent nous éclaire sur les premières expériences mettant à mal la thèse des générations spontanées.

« C'est en 1674 que le grand micrographe hollandais Leeuwenhoek découvre les animalcules de l'eau croupie... Quelques années plus tard ayant en connaissance des expériences de Redi sur les mouches, Leeuwenhoek s'efforce de les reproduire sur les animalcules des infusions. Sans se douter de toutes les causes d'erreur que comportait son essai, il prend deux tubes en verre et y fait infuser du poivre dans de l'eau de pluie « prélevée sur une vieille assiette de Chine qui n'avait pas servi depuis dix ans » ; il scelle à la flamme l'un des tubes, tandis qu'il laisse ouverte la pointe servant de témoin... »

Un geste précurseur de la méthode pastoriennne... « Leeuwenhoek en conclut que les expériences de Redi, si elles valent pour les insectes, ne valent pas pour les animalcules ; mais il se garde d'affirmer pour cela que les animalcules naissent par génération spontanée... Plus observateur que théoricien, Leeuwenhoek n'est pas revenu sur le sujet. »

Des savants moins connus comme PERRAULT, HARTSOEKER, BOERHAAVE se prononcèrent contre la génération spontanée des animalcules.

JOBLOT (1645-1723) déclare que : « tous les êtres vivants, quels qu'ils soient, et fussent-ils microscopiques viennent des germes » ; les animalcules selon lui, ne naissent point de la décomposition des matières infusées ; ils la précèdent, si bien que l'on peut la prévenir « en détruisant les germes des animalcules par **l'ébullition du liquide**. (1718) »

Comme les savants, les philosophes sont presque tous opposés à la génération spontanée. LEIBNIZ (1646-1716) conteste que la rencontre fortuite des atomes puisse engendrer des êtres vivants.

FONTENELLE (1657-1757) dans son curieux opuscule « Sur l'existence de Dieu », déclare nettement, et d'un ton péremptoire, qui ne lui est pas habituel, que : « tous les animaux qui paraissent venir ou de la pourriture ou de poussière humide et échauffée ne viennent que de semences que l'on n'avait pas aperçues... »

En 1748 paraît à Londres un ouvrage de John NEEDHAM, « observateur et prêtre catholique d'une foi vive, circonstance qui, dans un tel sujet, s'offrait comme un garant de la sincérité de ses convictions » écrivit Pasteur.

Dans cet ouvrage, Needham introduit le premier l'idée de stérilisation en décrivant des expériences sur des vases hermétiquement clos, exposés à l'action du feu. Ses prédécesseurs se contentaient de fermer her-

métiquement les flacons de leurs expériences **sans les chauffer**. Voici ce qu'il écrit : « J'ai pris une quantité de jus de viande de mouton brûlant et l'ai mis dans une fiole que j'ai fermée avec un bouchon si bien mastiqué que le bocal se retrouvait aussi hermétiquement fermé que si je l'avais scellé. Ainsi avais-je exclu tout air extérieur de façon à ce qu'on ne puisse pas dire que mes corps mouvants tenaient leur origine d'insectes ou d'œufs flottant dans l'atmosphère. De même, je n'instillai aucune eau qui ne soit chauffée à un degré d'intense chaleur, de peur qu'on ne puisse penser que mes productions soient arrivées là grâce à cet élément... La vie a pullulé dans ma fiole... ». Les conclusions de Needham, appuyant la doctrine des générations spontanées, furent défendues aussitôt après en 1749, par BUFFON (1707-1788) qui avait conseillé Needham et s'était adjoint sa collaboration. Le naturaliste Buffon, influencé par NEWTON (1642-1727) admettait que des forces physiques pouvaient organiser la matière vivante. Selon Buffon, auteur de la théorie « des molécules organiques » le vivant peut naître du mort, et même en naît très habituellement.

Les idées de Needham et de Buffon furent, en général, vivement attaquées par leurs contemporains. Elles se trouvaient aussi en opposition avec un autre système fameux de l'époque, celui de BONNET (1720-1793) naturaliste et philosophe genevois, qui dans ses **Considérations sur les corps organisés**, publiées en 1762, défendit la théorie de la préexistence des germes : « particules créées par le Divin tout-puissant et qui ont un pouvoir inhérent d'auto-multiplication ». Bonnet s'était illustré dès son plus jeune âge en découvrant la parthénogenèse du puceron. Sa mauvaise vue l'ayant détourné des recherches expérimentales, il se livrait à la méditation philosophique publiant en 1760 un *Essai analytique sur les facultés de l'âme*. Bonnet se rapprocha par la suite de Spallanzani auquel il suggérera des expériences qu'il ne pouvait pas faire lui-même.

L'une des plus rudes critiques de la doctrine buffonienne parut en 1751 sous le titre : *Lettres à un Américain sur l'histoire naturelle de M. de Buffon et sur les observations microscopiques de M. Needham*.

L'auteur de ce pamphlet anonyme fut le célèbre entomologiste RÉAUMUR (1683-1757).

Au début de son ouvrage (12 volumes parus entre 1737 et 1748) intitulé *Mémoires pour servir à l'histoire des insectes*, Réaumur écrivait : « Le premier pas et un des plus importants qu'il a fallu faire dans l'histoire des insectes a été de désabuser de l'idée que les Anciens avaient de la manière dont s'engendraient une grande partie de ces petits ani-

maux. Ils avaient cru les pouvoir faire naître de la pourriture de corps de différentes espèces. Ce pas ne semblait pas bien difficile il l'a été cependant, ... il a fallu bien des observations et bien des raisonnements avant que de détruire des sentiments si absurdes... Les observations, curieuses par elle-mêmes, qu'ont faites Redi, et en ces derniers temps Leeuwenhoek, étaient absolument nécessaires pour détromper ceux dont l'esprit ne voit que ce qui lui a été transmis par les yeux des corps. »

Entré à vingt-cinq ans à l'Académie des Sciences, où il resta presque cinquante ans, Réaumur, géomètre, physicien, (le premier à avoir construit de vrais thermomètres gradués à partir « du degré de froid qui fait geler l'eau »), physiologiste, entomologiste, ingénieur (il est le premier à avoir « converti le fer forgé en acier ») fut un des esprits les plus féconds de la première moitié du XVIII^e siècle. Précis, méticuleux, analytique, tout l'opposait à Buffon porté à de vastes et aventureuses synthèses, et il ne l'aimait guère : Dans les *Lettres à un Américain* il qualifie le système de Buffon de « triste et grossier tout juste bon pour des demi-savants ».

XVIII^e SIÈCLE (2^e MOITIÉ)

La querelle des deux abbés : Needham et Spallanzani

Dans la deuxième moitié du XVIII^e siècle, deux doctrines radicalement différentes vont se cristalliser autour des deux chefs de file : NEEDHAM et SPALLANZANI.

A partir de 1765, l'abbé italien Lazzaro Spallanzani, (1729-1799), très habile physiologiste, refit systématiquement les manipulations de Needham et publia un ensemble de travaux dans lequel il réfutait les systèmes de Needham et de Buffon.

La longue querelle qui s'en suivit entre les deux ecclésiastiques Spallanzani et Needham se fondait sur la grande difficulté expérimentale sur laquelle ils portèrent plus particulièrement leurs efforts.

Spallanzani faisait remarquer que : « Dans des plats hermétiquement fermés, étant entendu que l'air qui y a été enfermé n'a pas été exposé à la chaleur, nous ne serons jamais certains d'empêcher toute vie d'apparaître dans des infusions bouillies. Si au contraire, cet air a été suffisamment chauffé, aucun animal ne verra le jour, du moins si aucun air nouveau n'y pénètre. Donc de l'air non chauffé est nécessaire pour la production d'animaux, et comme il peut être difficilement prouvé qu'il n'y a pas de ces œufs minuscules flot-

tant dans l'air contenu dans les fioles, il me paraît que leur existence est toujours possible. » Il écrivait plus loin : « Si après avoir purgé par le moyen du feu, les substances que l'on met dans les vases, et l'air contenu dans ces mêmes vases, on porte encore la précaution jusqu'à leur ôter toute communication avec l'air ambiant et que, malgré cela, à l'ouverture des fioles, on y trouve encore des animaux vivants, cela deviendra une forte preuve contre le système des ovaires. »

Spallanzani ajoute : « Je veux bien croire avec Needham que les animalcules se sont montrés dans les vases qui renfermaient les sucs de viandes cuites ; je n'ai aucun doute sur la réalité de ce fait, mais je me sens fort porté à douter qu'il ait tenu son vase assez longtemps sur les charbons pour parvenir à échauffer sensiblement l'air qui y était enfermé. »

« Il ne me reste plus, contre-attaqua Needham quatre ans plus tard, qu'à parler de la dernière expérience de Spallanzani... De la façon qu'il a traité et mis à la torture ses dix-neuf infusions végétales, il est visible que, non seulement il a beaucoup affaibli, ou peut-être anéanti, la force végétative des substances infusées... »

Spallanzani proposa ensuite un nouveau protocole d'essais après lequel il conclut : « S'il ne trouve, à l'ouverture de ses vases, après les avoir laissés reposer le temps nécessaire à la génération de ces corps, rien de vital ni aucun signe de vie, en se conformant à ces conditions, j'abandonne mon système et je renonce à mes idées. »

Spallanzani, après Leeuwenhoek, utilise une technique typiquement pastorienne en scellant ses vases à la flamme du chalumeau après en avoir étiré le col, au lieu de les boucher avec du liège.

Les progrès ultérieurs de la microbiologie donnèrent raison à Spallanzani dont l'esprit scientifique était plus rigoureux que celui de Needham.

Spallanzani généralisa, en outre, l'utilisation du mot « germe » : « Je ne verrais pas qu'il fût possible » écrit-il, « d'attribuer la naissance des animalcules à d'autres choses qu'à des petits œufs ou à des semences, ou à des corpuscules organisés que je veux appeler et que j'appellerai du nom générique de germes... germes qui résistent un certain temps à la violence du feu, mais qui, à la fin, y succombent ».

Certaines des citations de Spallanzani, reproduites ci-dessus, sont extraites de la *Leçon* professée par Pasteur à la Société Chimique de Paris le 19 mai 1861.

L'ère industrielle va s'ouvrir alors que les querelles scientifiques et philosophiques n'étaient pas encore

vidées. En effet VOLTAIRE et DIDEROT s'opposèrent eux aussi sur la doctrine des générations spontanées, dans une querelle toute philosophique dépourvue du moindre fondement scientifique.

Voltaire, partisan des germes, écrit dans les **Singularités de la Nature** : « Voici enfin qu'apparaît la chimère de ces prétendus animaux nés de la corruption... Il est démontré aujourd'hui aux yeux de la raison qu'il n'est ni de végétal ni d'animal qui n'ait son germe. » Diderot, lui croit à la naissance spontanée des animalcules. Dans **De la Nature**, il écrit en 1762 : « Les éléments mêmes de l'eau, qui est animée et douée d'un certain sentiment et d'une certaine connaissance ».

XIX^e SIÈCLE (1^{re} MOITIÉ)

Nicolas APPERT (1749-1841), « père de la conserve » et « Bienfaiteur de l'humanité »

En 1795, Le Directoire, préoccupé par le ravitaillement des troupes en campagne en Italie, offrit

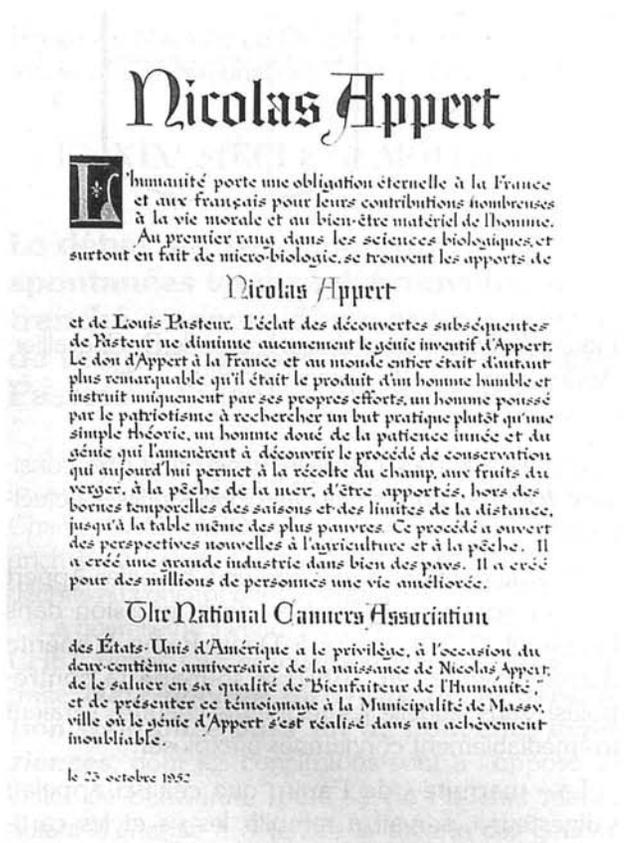


Figure 5 : Fac-similé de la plaque apposée à Massy à la mémoire de Nicolas APPERT par The National Cannery Association le 23 octobre 1952.

un prix de 12 000 F « pour une méthode de conservation de la nourriture pour éviter que les marins périssent du scorbut et que les soldats et la population civile ne souffrent de malnutrition lors des campagnes ». L'impérialisme, avant la lettre, qui motivait cette recherche n'était même pas déguisé. L'Angleterre s'intéressait elle-même vivement à cette question.

Nicolas Appert appliqua à l'économie domestique puis industrielle les résultats des expériences de Spallanzani sans que l'on puisse savoir s'il avait eu, ou non, connaissance des travaux de Spallanzani.

Dans son traité sur **l'Origine des Moisissures**, Spallanzani décrivait des expériences effectuées dans des vases fermés hermétiquement et exposés « pendant quelques heures au bouillon de l'eau ». Nicolas Appert, unanimement reconnu comme « le père de la conserve », va, le premier, réaliser pratiquement et industriellement cette opération et remporter, en 1810, le prix de 12 000 F (environ 280 000 F de 1996), sous réserve de

L'ART DE CONSERVER,

PENDANT PLUSIEURS ANNÉES,

TOUTES LES SUBSTANCES ANIMALES ET VÉGÉTALES ;

OUVRAGE soumis au Bureau consultatif des Arts et Manufactures, revêtu de son approbation, et publié sur l'invitation de S. Exc. le Ministre de l'intérieur.

PAR APPERT,

Propriétaire à Massy, Département de Seine et Oise, ancien Confiseur et Distillateur, élève de la bouche de la Maison ducale de Christian IV.

« J'ai pensé que votre découverte méritait un témoignage particulier de la bienveillance du Gouvernement ».

Lettre de S. Exc. le Ministre de l'intérieur.

A PARIS,

CHEZ PATRIS ET C^{ie} IMPRIMEURS-LIBRAIRES, QUAI NAPOLÉON, AU COIN DE LA RUE DE LA COLOMBE, N^o 4.

1810.

Figure 6 : Page-titre de la 1^{re} édition du traité de Nicolas Appert *L'art de conserver pendant plusieurs années toutes les substances animales et végétales*.

publier le résultat de ses recherches, ce qu'il fit la même année sous le titre : **L'Art de conserver pendant plusieurs années toutes les substances animales et végétales.**

Nicolas Appert fut nommé « Bienfaiteur de l'humanité » en 1822 par la Société d'Encouragement à l'Industrie Nationale créée en 1801 par Bonaparte, premier consul.

Il est étonnant qu'Appert soit encore si peu connu en France alors que le monde entier, l'Amérique en particulier, lui rend hommage. C'est aux États-Unis qu'a été forgé le mot « appertizing » francisé par la suite en appertisation.

En 1989, pour lui rendre la place qui lui est due, l'Union syndicale interprofessionnelle pour la Promotion des Industries de la Conserve (UPPIC) décida de s'appeler désormais l'UPPIA, Union syndicale interprofessionnelle des Industries de la Conserve **Appertisée.**

Cuisinier, autodidacte, Appert était d'une très grande modestie. Grâce à une démarche déductive très poussée, il donna une explication exacte du principe de conservation en estimant que : « l'action du feu détruit ou au moins neutralise tous les ferments qui, dans la marche ordinaire de la nature, produisent ces modifications qui, en changeant les parties constituantes des substances animales et végétales, en altèrent les qualités ».

Appert fit fructifier son capital et devint chef d'entreprise en installant une conserverie à Massy (Essonne), petite ville de la banlieue sud de Paris, qui alimentait la capitale depuis des siècles en fruits et légumes. Cette conserverie demeura en activité jusqu'en 1933.

Le très savant GAY-LUSSAC (1778-1850), membre de la Commission officielle d'attribution du prix, dans un mémoire à l'Académie des Sciences se trompa lorsqu'il écrivit, quelques mois après la publication d'Appert : « On peut se convaincre, en analysant l'air des bouteilles dans lesquelles les substances (bœuf, mouton, poisson, champignon, moût de raisin) ont été bien conservées, qu'il ne contient plus d'oxygène et que l'absence de gaz est, par conséquent, une condition nécessaire pour la conservation des substances animales et végétales ». Quand il fut bien démontré qu'il ne se produisait rien, Gay-Lussac fit arriver au contact des raisins écrasés quelques bulles d'oxygène, et vit la fermentation commencer très peu de temps après. D'où il conclut que l'oxygène était nécessaire pour mettre en train une fermentation, quel que fût par ailleurs le rôle de la levure. C'était un retour aux erreurs de Needham.

Pendant ce temps, l'industrie de la conserve s'organisait, bien que la stérilisation au bain-marie, à une température au plus égale à 100 °C, ait un effet stérilisant très insuffisant.

En octobre 1851, Raymond CHEVALLIER-APPERT eut l'idée d'opérer la stérilisation dans un autoclave dont le brevet fut déposé le 28 décembre 1852. Le manomètre original utilisé par Chevallier-Appert est conservé de nos jours à l'Institut Appert, à Paris.

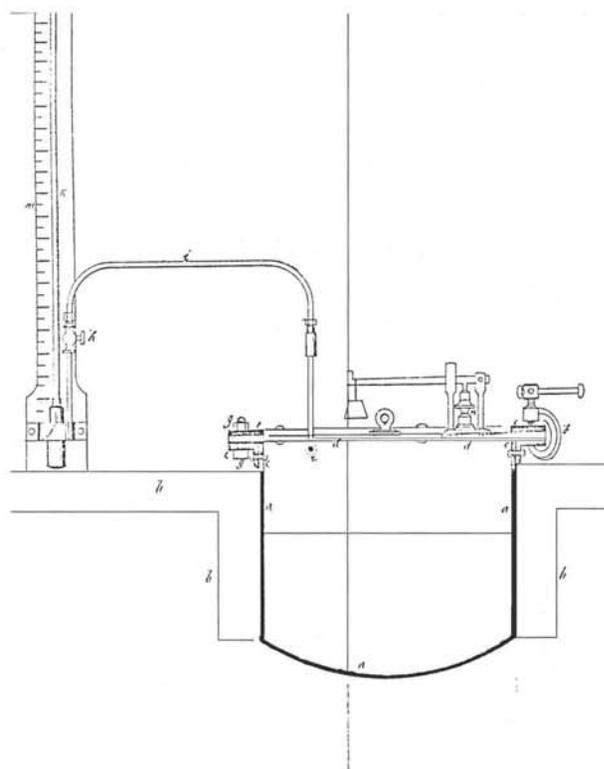


Figure 7 : Figure annexée au brevet de R. Chevallier-Appert déposé le 28 décembre 1852.

L'autoclave de Chevallier-Appert doit être considéré comme l'ancêtre des autoclaves utilisés actuellement.

Si le manomètre à mercure de Chevallier-Appert permet de suivre l'élévation de la pression dans l'appareil, il faut rendre à Denis Papin le mérite d'avoir inventé, en 1680, la soupape (à contre-poids), sans laquelle les récipients chauffés seraient irrémédiablement condamnés à exploser.

La « marmite » de Papin, que celui-ci appelait « digesteur », servait à ramollir les os et les cartilages pour en extraire le collagène, matière protéique constituant principal de la colle dite « animale », très utilisée avant l'apparition des adhésifs synthétiques.

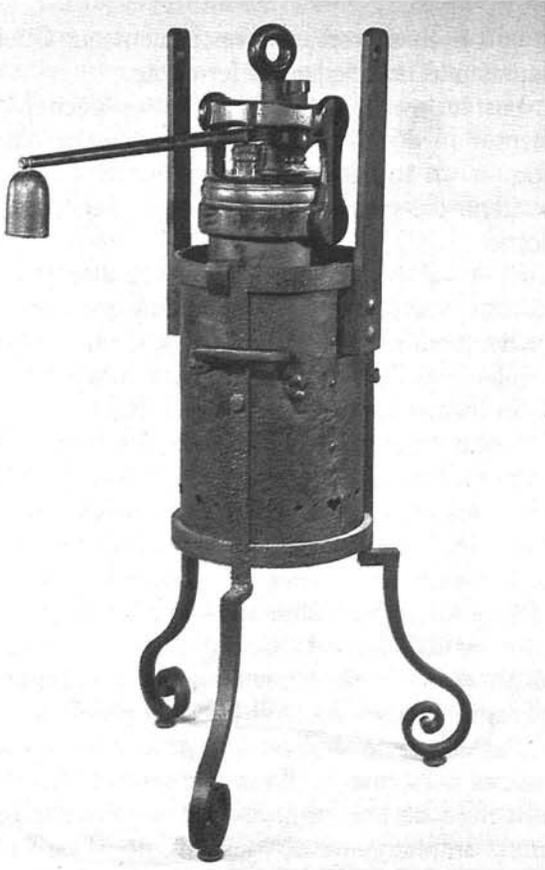


Figure 8 : Marmite de Denis Papin
(cliché Musée National des Techniques – CNAM).

XIX^e SIÈCLE (2^e MOITIÉ)

Le débat sur les générations spontanées va être définitivement tranché au cours d'une autre « guerre de religion » opposant le scientifique Pasteur à l'idéologue Pouchet

Au XIX^e siècle, plusieurs chercheurs, parmi lesquels Theodor SCHWANN (1810-1892) Charles CAGNIARD LATOUR (1777-1850) et Friedrich KÜNTZING (1807-1893), portent des coups décisifs au concept des générations spontanées.

La querelle ne s'éteint pas pour autant. F.A. POUCHET remet tout en question en 1859 dans son traité *Hétérogénité ou traité de la génération spontanée basé sur de nouvelles expériences*, dont les conclusions sont à l'opposé de celles de Schwann. Toute sa vie Pouchet mettra autant d'énergie à défendre la théorie des générations spontanées que Pasteur à la combattre. Pasteur était le promoteur d'une théorie alors que Pouchet et ses partisans défendaient une idéologie.

Reprenant une idée lancée à Copenhague en 1780, la question des générations spontanées paraît en 1860 encore si obscure à la lecture du traité de Pouchet, que l'Académie des Sciences propose comme sujet du prix Alhumbert doté de 2 500 F (environ 50 000 F de 1996) la question suivante :

« Essayer par des expériences bien faites de jeter un jour nouveau sur la question des générations spontanées. »

Le mémoire de Pasteur qui lui permit d'obtenir ce prix en 1862 était intitulé *Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère*. Ayant déjà essuyé deux échecs à son entrée à l'Académie des Sciences, le retentissement de ce mémoire lui ouvrira les portes de cette Académie (dans la section minéralogie !) le 8 décembre 1862, avec 36 suffrages sur 60 votants. L'ensemble de ses travaux sur les fermentations, parus de 1857 à 1866 et de 1871 à 1879, firent définitivement la lumière sur cette question si âprement discutée. Pasteur dira de ses études sur la génération spontanée qu'elles « n'ont été qu'une digression obligée de mes travaux sur les fermentations ».

Les prédécesseurs de Pasteur s'étaient appliqués à démontrer l'absence de fermentation dans les milieux convenablement et suffisamment stérilisés. Pasteur, reprenant les travaux de Spallanzani, alla plus loin et démontra que les modifications intervenant dans les milieux stériles sont dues à des micro-organismes présents dans l'air, ce qui l'amena à aller rompre quelques becs de cornues à 2 000 mètres d'altitude au Montanvers sur la mer de Glace au-dessus de Chamonix, où il trouvait l'air le plus pur. Son contradicteur Pouchet escaladera les glaciers pyrénéens de la Maladetta jusqu'à une altitude de 3 000 mètres !

Pasteur, aussi habile expérimentateur que l'était Spallanzani, avait pour celui-ci une si grande admiration qu'il en fit faire un portrait à l'huile, grandeur nature, pour le mettre dans sa salle à manger où il se trouve toujours. On peut visiter cet appartement aujourd'hui transformé en musée à l'Institut PASTEUR de Paris.

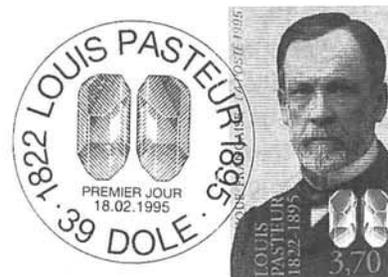


Figure 9 : Timbre commémoratif du centenaire de la mort de Pasteur.

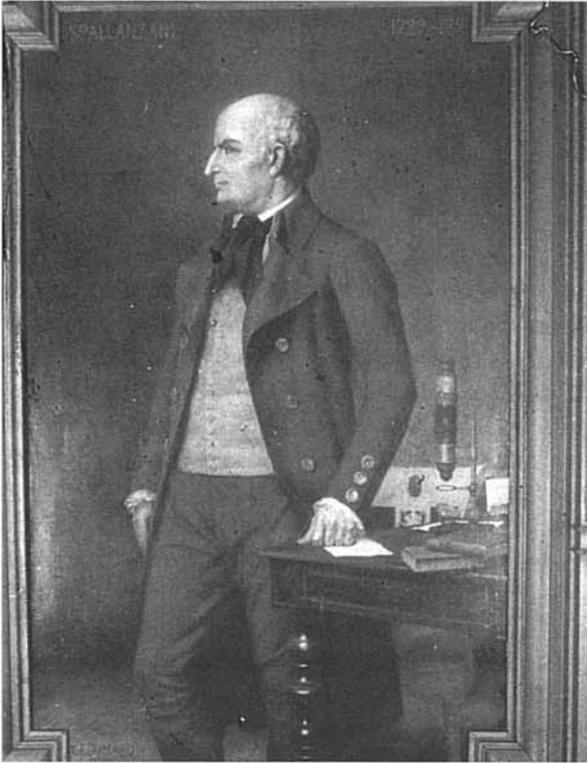


Figure 10 : Portrait de Lazzaro Spallanzani (cliché Institut Pasteur).

Quelles que soient les critiques que l'on peut apporter aujourd'hui sur l'expérimentation de Pasteur, c'est à lui que revient la paternité d'avoir tranché ce débat de façon définitive. Comme pour le duel Needham-Spallanzani au siècle précédent, ce nouveau duel Pouchet-Pasteur s'engagera sur le terrain de l'expérimentation, la validité de la démonstration reposant sur l'irréfutabilité de celle-ci.

Pasteur commence par éliminer tous les germes présents dans l'eau de levure sucrée contenue dans un ballon, en portant celle-ci à ébullition pendant 2 à 3 minutes, puis il y introduit de l'air calciné par un calorifère à gaz, refroidissant le tuyau de raccordement par un chiffon humide avant de sceller ce tuyau à l'aide d'un chalumeau. Le flacon conserve indéfiniment son liquide sans altération. Après un ou deux mois Pasteur raccorde le ballon, toujours stérile et scellé, au calorifère, au moyen d'un caoutchouc, et simultanément introduit dans le tuyau de raccordement un petit tube ouvert comportant une bourre de coton chargée de poussières récoltées dans l'air. Il commence par remplacer l'air du tuyau par de l'air calciné, puis il brise le col du ballon à travers le caoutchouc de raccordement, il fait glisser dans le ballon le tube de poussières et referme

le ballon en se servant d'un chalumeau. Quelques heures plus tard, le liquide fermente.

Pasteur montre ainsi qu'il peut empêcher la fermentation en stérilisant l'air, et qu'il peut la provoquer en introduisant des poussières censées contenir des germes, sans changer d'autres conditions.

Si les expériences de Pouchet conduisirent à un résultat inverse, on sait maintenant que c'est parce qu'il utilisait des décoctions de foin, lesquelles contiennent des spores de bacilles résistant à l'ébullition, notamment des spores de *Bacillus subtilis*. S'il avait refait les expériences de Pasteur devant la Commission de l'Académie des Sciences, spécialement nommée en 1864 pour trancher leur différend, ainsi que celle-ci le lui avait demandé, il aurait pu obtenir un résultat troublant : des flacons à 100 % féconds. Malheureusement pour lui, Pouchet avait braqué la Commission contre lui, la taxant d'intolérance en la comparant à l'Inquisition, lui reprochant de soutenir la « science officielle ».

Pasteur resté seul en lice procède à ses expériences personnelles. Il remplit ses trois lots de ballons avec de l'air prélevé en des lieux différents : grand amphithéâtre du Muséum, dôme de l'amphithéâtre de la Faculté de Médecine, jardin de Bellevue. Ses résultats, parfaitement conformes aux prévisions, donnèrent lieu à un rapport de Balard, publié le 3 mars 1865 dans les *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*. La commission de l'Académie voulut ensuite examiner ce qui se passait avec l'eau de foin, mais elle différa ses essais, et en fin de compte, il n'y eut pas de second rapport. Le 7 avril 1864 dans une conférence donnée aux soirées scientifiques de la Sorbonne dont le titre était *Des Générations spontanées*, Pasteur conclura par ces mots : « *La génération spontanée des êtres microscopiques est une chimère.* »

Le physicien irlandais John TYNDALL (1820-1893) qui a attaché son nom à un procédé de stérilisation qu'il mit au point en 1882 (qui n'est plus guère utilisé de nos jours) cf. chapitre 12 page 160, étudiant des germes de « *bacilles subtils* » résistant à des hautes températures prendra très vite parti pour Pasteur, contre Pouchet.

Cet antagonisme entre les scientifiques **orthodoxes** et certains esprits originaux perdure. Voici ce qu'écrivait récemment le pastorien Philippe Kourilsky :

« *Aujourd'hui encore, la qualité d'une théorie scientifique dépend non seulement de son contenu, mais aussi des moyens de la valider, ou de l'invalider. En ce sens, elle dépend aussi de ceux qui en sont les défenseurs.* »

Certains micro-organismes étant suffisamment résistants pour survivre à l'action de l'eau bouillante, il y eut encore quelques chercheurs parmi lesquels l'anglais BASTIAN, qui, après Pasteur, se risquèrent à défendre la génération spontanée.

Les publications de Pasteur n'empêchaient pas DARWIN d'écrire en 1873 à Haeckel « *Je désirais beaucoup que cette question fût réglée, mais je n'en vois guère la possibilité. Si l'on pouvait démontrer la génération spontanée, ce serait très important pour nous.* »

Bastian ne croit pas que les maladies infectieuses soient dues à des contagions. Il s'en tient à l'idée traditionnelle de la spontanéité morbide. Cette certitude l'amènera à refaire les expériences de Pasteur et à y découvrir une série d'erreurs. Pasteur, intrigué, reféra à son tour les expériences de Bastian, découvrit que celui-ci avait raison et adopta des règles plus strictes d'asepsie. On peut donc souscrire aux propos d'Émile Duclaux, premier biographe de Pasteur : « *Bastian a rendu service à la science, il l'a fouetté du mauvais côté, mais il l'a contrainte à avancer.* »

En 1858 le grand physiologiste Claude BERNARD (1813-1878) reproduira l'expérience de Schwann, mais n'en conclura pas à l'impossibilité de toute génération spontanée, puisque dans ses *Leçons de pathologie expérimentale* datées de 1859, et de 1860 à 1872 il écrivit : « *Nous rencontrons toutefois des cas dans lesquels il paraît impossible de contester la formation sous nos yeux d'une ou plusieurs cellules primitives au sein d'un milieu qui, dans le principe, ne contenait aucune trace appréciable d'éléments biologiques.* »

Claude Bernard crût jusqu'à ses derniers jours à la génération spontanée de la levure de bière : « *J'ai fait de bonnes choses ces vacances*, écrivait-il en 1877 à son élève Paul BERT... *Pasteur n'a qu'à bien se tenir* ». Claude Bernard mourut le 10 février 1878, dans le regret de n'avoir pu donner à son oeuvre ce qui, d'après lui, en eût été le couronnement : « *C'est dommage c'eût été bien de finir* ». A la publication des notes posthumes de Claude Bernard, Pasteur se refusa à admettre que son ami Claude Bernard « *si franc, si ouvert, si porté à la libre discussion* » ait pu être lui-même convaincu de la véracité de ses conclusions.

C'est cette même année lors de la séance du 11 mars 1878 de l'Académie des Sciences que le chirurgien Charles-Emmanuel SEDILLOT proposa le mot nouveau de **microbe** pour désigner l'ensemble des « *petites vies* ».

A l'instar du titre décerné officiellement à Apert, de nombreux panégyristes prenant la

parole à l'occasion du jubilé de Pasteur, fêté à la Sorbonne le 27 décembre 1892, le qualifièrent de bienfaiteur de l'humanité.

Deux pères de l'asepsie hospitalière : Semmelweis et Lister

Au XIX^e siècle, deux obstétriciens, pionniers de l'asepsie, ont leur place dans cette introduction historique.

En premier, l'obstétricien hongrois Ignaz Semmelweis (1818-1865) (voir figure 11).

À son entrée en fonction à la maternité de l'Hôpital Général de Vienne, en 1846, Semmelweis fut très vite préoccupé par le nombre considérable (18 %) de femmes mourant de fièvre puerpérale à la suite de leur accouchement. Il remarqua le va-et-vient entre les salles d'accouchement et les salles de dissection où opéraient les élèves. Intuitivement, il eut l'idée que l'infection se propageait en grande partie par les mains des gynécologues. Il instaura alors une discipline très sévère de lavage des mains avec une solution de chlorure de calcium et un brossage énergétique des ongles.

En 1848, sur les 3 556 patientes hospitalisées dans son service, il fit tomber le taux de mortalité de 18 % à 1,27 %. Méprisé par les « mandarins » viennois, Semmelweis retourna à Budapest où il publia, en 1861, le traité *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*¹ qui fut rejeté par la quasi-unanimité de la communauté scientifique internationale. Semmelweis écrivait « *J'ai dit à Klein que la fièvre puerpérale est causée par des particules cadavériques qui adhèrent aux mains des médecins qui examinent les femmes en couches, et qu'il était de la plus haute importance de se laver soigneusement les mains avant d'examiner les patientes...* », « *... J'ai également annoncé que le lavage au savon ne suffisait pas et qu'il fallait employer une solution de chlorure de chaux qui, seule, pouvait combattre les miasmes délétères...* », « *... il faut se brosser soigneusement les doigts et surtout les ongles qui doivent être coupés courts.* »

Pendant les dernières années de sa vie à Budapest, Semmelweis s'enfonça progressivement dans la démence. Cruelle ironie du sort, en 1865, lors d'une crise de folie il pratiqua une dissection, se

1 – L'Étiologie (c'est-à-dire les causes), le Concept et la Prophylaxie de la Fièvre Puerpérale.



Figure 11 : Portrait d'Ignaz Semmelweis.

blessa à la main droite ce qui provoqua une infection dont il mourut, lui qui avait consacré sa vie à lutter contre ce fléau.

A l'époque de Semmelweis, on raconta une anecdote très instructive dont l'authenticité n'est pas garantie. Un jeune médecin de campagne retournant à Vienne rendre visite à son ancien maître, lui demanda quelles étaient les nouveautés en médecine et en chirurgie, question à laquelle son maître aurait répondu : « *La principale innovation ces derniers temps consiste à se laver les mains avant les opérations au lieu de se les laver après.* »

Louis Destouches, plus connu sous le nom de Céline consacra à Semmelweis sa thèse en doctorat de médecine, qu'il soutenu le 1^{er} mai 1924 à la Faculté de Médecine de Paris, fut le premier français à lui donner la place éminente qui lui revient.

Simultanément, l'américain HOLMER, chirurgien à Boston, avait également remarqué que l'infection survenait quand le médecin traitant avait soigné les malades atteints d'érysipèle ou de fièvre puerpérale, et il avait conclu, la même année (1847), à la nécessité de se laver les mains avec une solution d'eau de Javel.

A côté de ces deux précurseurs, le pionnier de l'asepsie chirurgicale est, sans conteste, le chirurgien John LISTER.

Lister s'intéressa, dès 1865, aux travaux de Pasteur qu'il refit lui-même en partie. Lister éprouvait pour Pasteur une très grande admiration. Voici ce qu'il lui écrivait en 1874 : « *Permettez-moi de vous adresser mes plus cordiaux remerciements pour*

*m'avoir, par vos brillantes recherches, démontré la vérité de la théorie des germes de putréfaction et m'avoir donné le seul principe qui put mener à bonne fin le **système antiseptique**². Si jamais vous veniez à Edimbourg ce serait, je crois, une vraie récompense pour vous que de voir à notre hôpital dans quelle large mesure le genre humain a profité de vos travaux. Ai-je besoin d'ajouter quelle grande satisfaction j'éprouverais à vous montrer ici ce dont la chirurgie vous est redevable ?* »

Convaincu que les bactéries étaient responsables de la suppuration et de la putréfaction, cette conviction l'amena à publier dans la revue *Lancet*, en 1867, deux articles qui feront date dans l'asepsie hospitalière.

Lister écrit sous le titre ***On the Antiseptic Principle in the Practise of Surgery*** :

« *Il faut prévenir l'entrée des germes dans la plaie pendant et après l'opération.* »

« *Si les germes sont présents dans la plaie, il faut éviter de les disperser après l'opération.* »

« *Les germes à l'extérieur ou autour de la plaie doivent être détruits.* »

« *Tous les instruments, linges, et d'une manière générale, tout ce qui entre en contact avec l'opération y compris les mains des chirurgiens et de leurs assistants doit être aseptisé.* »

Mettant en pratique ces règles dès 1865 dans son service de chirurgie osseuse à la *Royal Infirmary de Glasgow*, il fit tomber la mortalité de 45 % à 9 %. On doit à Lister d'avoir introduit à l'hôpital la stérilisation des instruments, des linges, et des autres articles utilisés au bloc opératoire (voir figure 12).

Lister fera un exposé complet du principe de la chirurgie aseptique devant la *British Medical Association* à Plymouth en 1871.

A l'époque, on ne connaissait pas encore avec certitude la relation entre micro-organisme et infection. Il fallut attendre les travaux de Koch en 1876, puis ceux de Joubert et Chamberland en 1878 pour prouver que l'infection est causée par la croissance des micro-organismes pathogènes.

De là va naître la chirurgie aseptique dont Pasteur définissait lui-même le principe dans une double communication à l'Académie de Médecine les 29 et 30 avril 1878. C'est dans ce compte-rendu paru au Bulletin de l'Académie de Médecine que l'on trouve le passage resté célèbre :

« *Si j'avais l'honneur d'être chirurgien, pénétré comme je le suis des dangers auxquels expo-*

2 - Souligné par l'auteur.

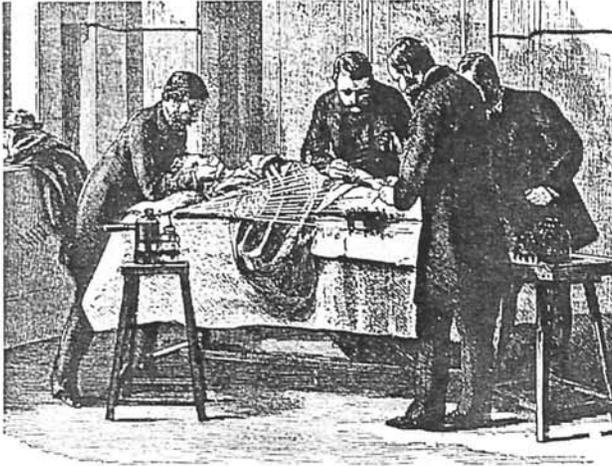


Figure 12 : Bloc opératoire de John Lister à la Royal Infirmary de Glasgow.

sent les germes des microbes répandus à la surface de tous les objets, particulièrement dans les hôpitaux, non seulement je ne me servais que d'instruments d'une propreté parfaite, mais après avoir nettoyé mes mains avec le plus grand soin et les avoir soumises à un flambage rapide, ce qui n'expose pas à plus d'inconvénients que n'en éprouve le fumeur qui fait passer un charbon ardent d'une main dans l'autre, je n'emploierais que de la charpie, des bandettes, des éponges, préalablement exposées dans un air porté à la température de 130 à 150 °C ; je n'emploierais jamais qu'une eau qui aurait subi la température de 110 à 120 °C... De cette manière, je n'aurais à craindre que les germes en suspension dans l'air autour du lit du malade; mais l'observation nous montre chaque jour que le nombre de ces germes est, pour ainsi dire, insignifiant à côté de ceux répandus dans les poussières à la surface des objets ou dans les eaux communes les plus limpides. »

Le plus ancien autoclave utilisé par les microbiologistes sera construit, un an plus tard en 1879, dans l'atelier de la maison WIESNEGG situé en face du Laboratoire de l'École Normale Supérieure où travaillèrent Pasteur et son élève Chamberland. Cette société sera acquise par mon arrière-grand-père Paul LEQUEUX en 1882. Cet achat payé en dix annuités explique que jusqu'en 1892, les catalogues dont sont tirées les figures suivantes sont intitulées Maison Wiessneg suivi de la mention « Paul Lequeux ingénieur-constructeur ».

Le premier autoclave de CHAMBERLAND, représenté sur la figure 11 dans l'avant-propos, est conservé au musée de l'Institut Pasteur, rue du Docteur Roux à Paris.

Dix ans plus tard il aura acquis une forme très voisine de ceux utilisés aujourd'hui.

Le premier stérilisateur à vapeur (autoclave) à usage hospitalier, construit dans le même atelier, était un appareil portable d'une capacité de six litres, chauffé avec une lampe à alcool, fabriqué à la demande du Dr REDARD en 1888, il est représenté figure 14. Cet appareil sera utilisé simultanément par TERILLON et TERRIER.

Néanmoins, il reste encore beaucoup de chemin à parcourir sur le chemin de l'asepsie, ne lit-on pas en 1891 à l'entrée du bloc opératoire de l'hôpital Saint-Joseph de Lyon cet avis :

« On est prié de déposer pardessus et chapeaux au vestiaire voisin, avant d'entrer dans la salle d'opérations. »

Signé : A. PONCET

lequel était pourtant un éminent spécialiste de la chirurgie aseptique.

L'ingénierie hospitalière, qui joue un rôle important dans les progrès de l'hygiène fait ses premiers pas. Certaines réalisations de cette

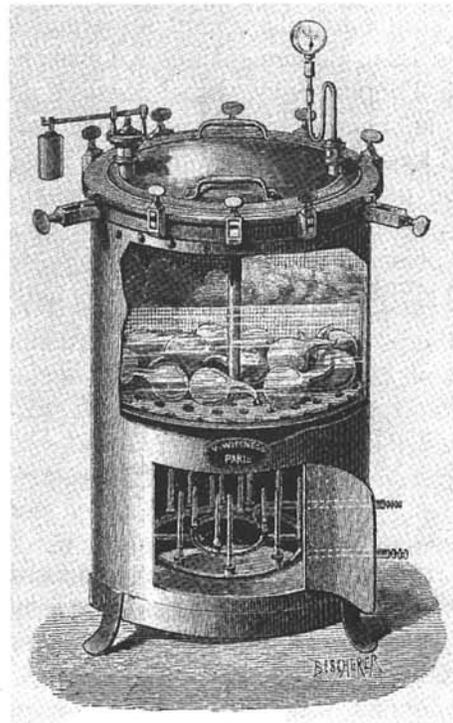


Figure 13 : Autoclave de Chamberland pour la stérilisation des bouillons (catalogue WIESNEGG-LEQUEUX 1889).

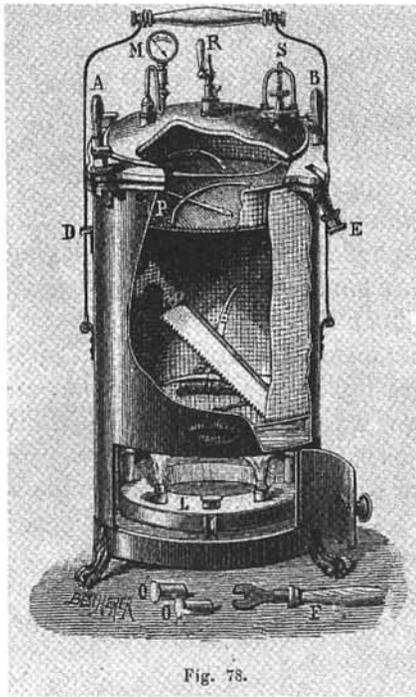


Figure 14 : Autoclave du Dr Redard pour la stérilisation des instruments de chirurgie et des objets de pansement (Catalogue WIESNEGG-LEQUEUX 1889).

époque sont particulièrement remarquables : la fondation Isaac Pereire réalisée à Levallois-Perret en 1886, l'hôpital Saint-Michel construit de 1888 à 1906, la clinique chirurgicale fondée par le chirurgien Lionel PEAN, à ses frais, en 1892, alors qu'il était parvenu à l'âge de la retraite. Citons enfin le projet le plus révolutionnaire pour cette époque présenté en 1911 par le maire de Lyon Édouard HERRIOT et l'architecte Tony GARNIER.

PREMIÈRE MOITIÉ DU XX^e SIÈCLE

Après l'**observation**, puis l'**expérimentation**, ce siècle sera celui de la **mesure** et de la **modélisation théorique**, étape ultime de la connaissance scientifique.

Cette connaissance scientifique de la stérilisation sera acquise dans l'industrie de la conserve alimentaire.

Initié par les travaux de Nicolas Appert à l'aube du XIX^e siècle sur la conservation des aliments, la

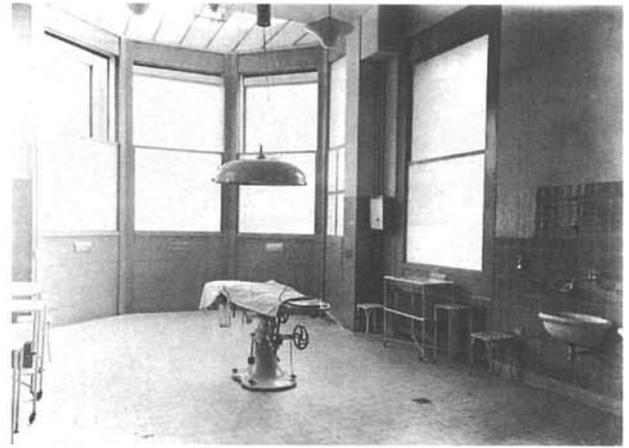


Figure 15 : Bloc opératoire à l'hôpital Édouard Herriot au début de ce siècle.

science de la stérilisation va rester encore plus d'un siècle l'apanage de l'industrie de la conserve. Il serait donc injuste de terminer ce bref historique sans parler de la contribution des industriels de la conserve à cette technique à partir du milieu du XIX^e siècle.

Là encore, Nicolas Appert apparaît comme un précurseur. Dans la quatrième édition de son **Livre de tous les ménages** parue en 1831, il fait part de ses investigations à l'aide de « l'autoclave », « dès que l'on aura pu vaincre les craintes par cette machine inspirées ».

Le monde industriel, lui, a le souci constant de protéger son savoir-faire, notamment en déposant des **brevets**.

Dans le brevet déposé par Raymond Chevallier-Appert le 28 décembre 1852 sous le titre « Autoclave avec manomètre spécial », il est piquant de noter que ce manomètre comportait des graduations non équidistantes, marquées de clous, de sorte que pour bénéficier des recommandations judicieuses prodiguées par l'inventeur dans un mode d'emploi adapté à chaque durée de conservation, l'utilisateur de l'autoclave était dans l'obligation d'acheter le dit manomètre accompagné du mode d'emploi.

La protection industrielle créée par le dépôt d'un brevet est accordée pour une durée de vingt ans, ce qui donne lieu à de surprenants chassés-croisés. Ainsi, le français FASTIER, pour élever la température d'ébullition du bain-marie, avait déposé en France un brevet le 17 juillet 1839 en indiquant d'ajouter du chlorure de calcium à l'eau du bain-marie. Exactement ce qu'Isaac WINSLOW brevète à son tour, aux USA en 1862. Cette méthode

appliquée par un conserveur de Baltimore permet d'appertiser en 30 à 40 minutes à 115 °C au lieu de 5 à 6 heures à l'eau bouillante.

De la même façon SCHIVER aux États-Unis « réinvente » en 1874, à Baltimore, l'autoclave de Chevallier-Appert.

Les autoclaves de cette époque sont souvent chauffés au bois et il arrive que les barèmes de stérilisation des conserves, gardés jalousement secrets, se comptent en nombre de bûches d'un certain bois et d'une dimension donnée. Au génie inventif manque un approfondissement scientifique qui aurait permis d'éliminer les incidents encore fréquents.

Les premières **bonnes pratiques**, établies sur des bases scientifiques seront, en 1895 l'œuvre des américains W.L. UNDERWOOD et S.C. PRESCOTT.

La même année, H.L. RUSSEL publie une partie des résultats des travaux qu'il a menés avec le bactériologiste allemand R. KOCH. Ces expériences sont maintenant considérées comme les premiers travaux scientifiques sur l'altération des aliments en conserve.

Après les travaux de BITTING en 1916, durant l'année 1920 ESTY, MEYER, BIGELOW et BALL, du National Canners Association Research Laboratory situé à Washington D.C., établissent les lois du calcul des barèmes de stérilisation. En 1921, Bigelow publie dans le *Journal of Infectious Diseases* un article intitulé *The Logarithmic Nature of Thermal Death Time Curves*. Bigelow met au point une méthode graphique, puis BALL, en 1923, propose une méthode mathématique faisant intervenir des paramètres caractéristiques de la pénétration de la chaleur et de la thermorésistance des spores microbiennes, méthode révisée et complétée en 1928.

MILIEU DU XX^e SIÈCLE

Naissance du concept de valeur stérilisatrice

Le premier recueil de « barèmes de stérilisation » sera publié pour la première fois en France par les soins du Comité Interprofessionnel de la Conserve en 1945.

En 1948 STUMBO, spécialiste de la thermobiologie, propose le calcul de la valeur stérilisatrice intégrée prenant en compte le contenu du

volume entier de la conserve avec l'influence de la chaleur sur les diverses couches concentriques du produit.

A la fin des années 1960, I.J. PFLUG, de l'Université du Minnesota, enseigne et vulgarise le concept moderne de la valeur stérilisatrice F_0 .

En 1963 BOWIE et DICK décrivent dans la revue britannique LANCET le test utilisé aujourd'hui quotidiennement dans presque tous les hôpitaux du monde.

En 1972, l'Institut Appert dépose au nom de L. MICHIELS un brevet relatif à une mesure biologique de la valeur stérilisatrice à l'aide d'ampoules scellées embarquables.

DEUXIÈME MOITIÉ DU XX^e SIÈCLE

Développement des procédés de stérilisation « à froid »

La mise sur le marché d'un nombre de plus en plus grand de dispositifs médicaux stériles jetables ou de dispositifs réutilisables thermosensibles, qui devront donc être restérilisés à l'hôpital, a obligé les chercheurs, les industriels et les responsables hospitaliers à mettre au point des procédés de stérilisation à basse température.

Ces procédés seront exposés dans les chapitres 9 à 11, ils permettent tous d'atteindre le niveau d'assurance de stérilité, autorisant l'étiquetage « STÉRILE », retenu par toutes les pharmacopées et les organismes européens et internationaux de normalisation.

S. KAYE et C.R. PHILIPPS, chercheurs à l'U.S. Army Chemical Corps, firent la première étude systématique approfondie du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, et publièrent en 1949 une étude à peu près exhaustive dont les principaux résultats n'ont reçu par la suite que des confirmations.

Cette même année 1949, un autre pionnier américain, le docteur Charles ARTLANDI jetait les bases de la radiostérilisation, en utilisant un accélérateur d'électrons Van de Graaf de 2 MeV installé par la société Ethicon Inc. (filiale de la Société Johnson and Johnson Medicals), dans le cadre d'un contrat avec le MIT. Ces recherches permirent à cette société de mettre en œuvre les premiers irradiateurs commerciaux par électrons accélérés en 1956, et par rayonnement γ en 1964.

Tous ces procédés ont leurs avantages et leurs inconvénients qui seront exposés ultérieurement.

Si l'oxyde d'éthylène peut être utilisé à l'hôpital dans des installations de petit volume qui correspondent aux besoins de restérilisation des établissements, ce n'est pas le cas des irradiateurs.

Pour obvier aux difficultés inhérentes à l'oxyde d'éthylène lorsqu'il est employé à l'hôpital dans des stérilisateur de petit volume, la recherche s'est alors orientée vers de nouveaux agents chimiques qui à la différence de l'oxyde d'éthylène ne laissent aucun résidu après l'opération de stérilisation. C'est encore la même société Johnson and Johnson qui mit sur le marché ces dernières années un procédé combinant l'action de la vapeur d'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène H_2O_2) et du produit à faible pression de la fragmentation de cette molécule dans un champ électrique haute fréquence.

Sachant que le premier brevet concernant l'utilisation d'un plasma pour la stérilisation a été pris en 1968 par W. P. Menashi, (U.S. Patent 3, 383, 163), soit plus de vingt ans avant l'apparition de cette nouvelle technique, mise sur le marché par Johnson and Johnson Medicals à partir de 1990, on mesure l'important laps de temps, consacré à la recherche et au développement, qui peut séparer l'invention initiale du lancement commercial d'un procédé nouveau.

La mise au point de procédés nouveaux ou l'amélioration de procédés existants ne s'arrêtera jamais, elle est une preuve de la fécondité de l'esprit humain qui dans cette discipline a toujours contribué à l'amélioration du bien-être des hommes.

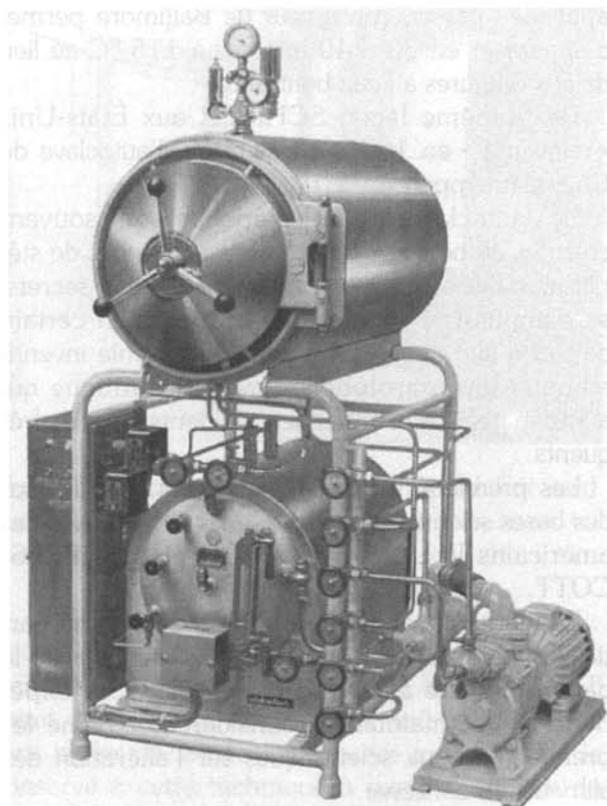
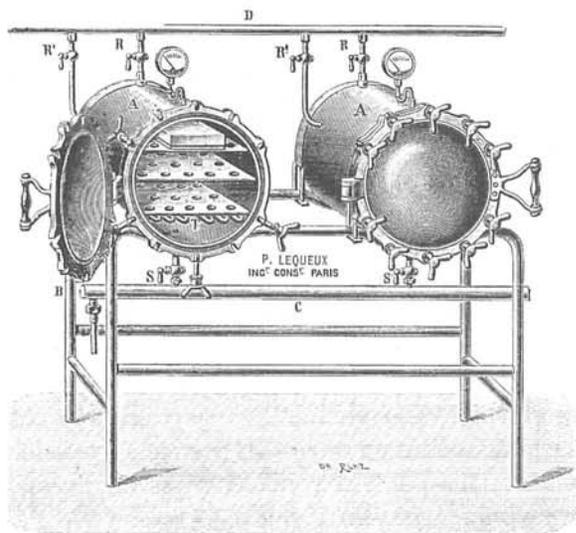


Figure 16 : Stérilisateur hospitaliers, début, milieu et fin du XX^e siècle (documents LEQUEUX).

Les stérilisateurs dispositifs médicaux de classe IIa- Directives et normes européennes harmonisées

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Un lecteur peu averti pourrait être surpris que les deux premiers chapitres de cet ouvrage intitulé *La Stérilisation* traitent d'une manière très générale des directives européennes, des normes, de l'assurance qualité avant d'entrer dans le vif du sujet.

Cette entrée en matière est évidemment intentionnelle, car le lecteur, utilisateur de stérilisateur(s), ou d'objets stériles, doit être intimement convaincu que ce corpus de textes qui se mettent en place à la fin de ce siècle va constituer le cadre incontournable de son activité.

Si ces textes régissent dès à présent la vie quotidienne de ses fournisseurs, demain il en sera de même dans tous les établissements de soins qui seront progressivement soumis aux mêmes exigences de l'Assurance-Qualité. D'ailleurs certains services hospitaliers, en France, aujourd'hui, ont déjà obtenu des certificats d'Assurance-Qualité.

Les normes européennes vont constituer la trame de la plupart des chapitres de cet ouvrage, et il nous a paru important d'expliquer au lecteur la genèse de ces textes et leur raison d'être.

L'un des objectifs du Traité de Rome (1950), complété par l'Acte Unique (1986) consiste à assurer la libre circulation des marchandises dans un marché unique regroupant les dix-neuf pays de l'Espace Économique Européen, c'est-à-dire les 15 pays faisant partie depuis 1995 de l'Union Européenne auxquels s'ajoutent pour l'instant les 4 pays de l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) : l'Islande, la Norvège, la Suisse et le Liechtenstein.

Pour assurer un niveau suffisant de qualité des marchandises mises sur le marché, les partenaires (fournisseurs et utilisateurs) ont élaboré de concert des **directives européennes** dont la philoso-

phie générale repose sur **les exigences essentielles**. Pour vendre ses marchandises en Europe, lorsque celles-ci sont visées par une directive européenne, le fabricant doit au préalable attester leur conformité à ces exigences essentielles.

Les directives européennes concernent des matériels, pas des procédés.

Dans le domaine de la santé, en dehors des médicaments, la plupart des articles sont des **dispositifs médicaux** au sens donné à ces deux termes par les deux directives européennes qui les concernent directement :

- la directive : Dispositifs Médicaux **Implantables Actifs** (exemple stimulateurs cardiaques, implants cochléaires...), référencée 90/385/CEE dont l'application est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1995 ;
- la directive : Dispositifs Médicaux qui concerne **tous les autres dispositifs à usage médical** à l'exception des produits pour diagnostic *in vitro*.

Cette directive référencée 93/42 CEE est applicable depuis le 1^{er} janvier 1995 et son application sera obligatoire à partir du 14 juin 1998.

Les deux directives citées ci-dessus recouvrent une gamme très large de dispositifs parmi lesquels les stérilisateurs utilisés à l'hôpital **dans l'environnement du patient**, les emballages pour stérilisation et les indicateurs de stérilisation. L'ensemble des dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes (I, IIa, IIb et III), par ordre de risque croissant, selon les critères définis dans les 18 règles de classification contenus dans l'annexe IX de cette directive.

La directive 93/42 ne concerne que les stérilisateurs utilisés dans l'environnement du patient (hôpitaux, cliniques, cabinets dentaires...).

Elle ne s'applique pas aux stérilisateurs de laboratoires (biologie,...) ni aux stérilisateurs industriels qui peuvent être éventuellement certifiés NF médical par le G-MED.

Stérilisation des dispositifs médicaux

Exigences pour les dispositifs médicaux
étiquetés «Stérile»

E : Sterilization of medical devices — Requirements for medical devices
to be labelled «Sterile»

D : Sterilisation von Medizinprodukten — Anforderungen an Medizinprodukte,
die als «Steril» gekennzeichnet werden

Norme française homologuée

par décision du Directeur Général de l'AFNOR le 5 janvier 1995 pour prendre
effet le 5 février 1995.

Correspondance

La norme européenne EN 556:1994 a le statut d'une norme française.

Analyse

Le présent document spécifie les conditions que doivent remplir les dispositifs
médicaux ayant subi une stérilisation terminale pour être étiquetés «stérile» (à
l'exception des dispositifs destinés au diagnostic *in vitro*).

Descripteurs

Thésaurus International Technique : matériel médical, stérilisation, stérilité,
assurance de qualité, étiquetage, spécification.

Modifications

Corrections

éditée et diffusée par l'association française de normalisation (afnor), tour europe cedex 7 92049 paris la défense — tél. : (1) 42 91 55 55

AFNOR 1995

© AFNOR 1995

1^{er} tirage 95-02



Figure 1 : Première page de la norme NFEN 556 (fac-similé).

A partir du 14 juin 1998 les **nouveaux** appareils mis sur le marché devront obligatoirement être revêtus du marquage CE. Il convient de noter que la directive, de même que l'homologation française qui l'a précédée, n'a **pas d'effet rétroactif**.

ANALYSE DES RISQUES

Le respect des exigences essentielles, lesquelles sont pour la plupart relatives à la sécurité est étudié notamment au moyen de l'analyse des risques engendrés par l'utilisation du dispositif.

Il est possible de définir plusieurs classes de risques. Ceux-ci sont le plus souvent au nombre de quatre :

– Classe I : le risque est **inacceptable**.

– Classe II : le risque est **indésirable**. Il n'est tolérable que si sa réduction est peu réaliste ou si son coût d'élimination est sans rapport avec l'amélioration obtenue.

– Classe III : le risque est **tolérable** si le coût de sa réduction est supérieur à l'amélioration obtenue.

– Classe IV : le risque est **négligeable**.

La CEI 513 a établi une classification du risque d'accident en fonction du niveau de risque et de sa probabilité d'occurrence.

La maîtrise des risques implique que les mesures prises par le concepteur au niveau des accessoires intégrés au dispositif médical (protections, alarmes), ou dans les marquages et documents d'accompagnement pour l'utilisateur permettent :

- de rendre improbable un fait probable qui aurait des conséquences graves (passer d'un niveau de risque I au niveau IV),
- ou que la réduction du risque aurait un coût supérieur à l'amélioration (passer d'un niveau de risque I au niveau III),
- ou que la réduction du risque est peu réaliste ou avec un coût sans rapport avec l'amélioration obtenue (passer d'un niveau de risque I au niveau II).

Il convient de souligner enfin que seul celui qui connaît le risque peut le prévenir.

L'analyse des risques fait l'objet du projet de norme européenne référencée pr EN 1441.

S'il n'était pas évident *a priori* que les stérilisateurs et les indicateurs de stérilisation constituent des dispositifs médicaux, ils relèvent néanmoins de la directive sur les dispositifs médicaux car ils sont considérés comme des **accessoires**.

La directive 93/42 donne du mot **accessoire** la définition suivante : « *Tout article qui, bien que*

n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation du dit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif ».

Le dénominateur commun pour les 3 dispositifs ci-dessus est leur utilisation aux fins d'obtenir un objet **stérile**.

A ces dispositifs s'applique la règle 15 figurant dans l'annexe IX de la directive 93/42, visant les dispositifs pour désinfection. Ce sont : « **tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs médicaux font partie de la classe IIa** ».

Les trois « accessoires » : stérilisateurs, emballages et indicateurs de stérilisation sont donc classés IIa.

Comme tout autre dispositif médical, ces accessoires doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la santé des patients. Ils ne doivent pas présenter de risques pour ceux qui les manipulent, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues.

Ces dispositifs doivent également atteindre les **performances** qui leur sont assignées par le fabricant.

TABLEAU I CLASSIFICATION DU RISQUE DES ACCIDENTS (CEI 513)

Ce tableau doit être utilisé de la manière suivante : compte-tenu de l'appareil tel qu'il a été conçu et de sa destination, quelle est la probabilité d'occurrence et la conséquence d'un événement donné ?

ÉVÉNEMENT	CONSÉQUENCES			
	Catastrophique	Critique	Marginal	Négligeable
Fréquent	I	I	I	II
Probable	I	I	II	III
Occasionnel	I	II	III	III
Rare	II	III	III	IV
Improbable	III	III	IV	IV
Incroyable	IV	IV	IV	IV

I : Risque intolérable.

II : Risque indésirable, tolérable seulement si sa réduction est peu réaliste ou si les coûts sont sans rapport avec l'amélioration obtenue.

III : Risque tolérable au cas où le coût de sa réduction serait supérieur à l'amélioration obtenue.

IV : Risque négligeable.

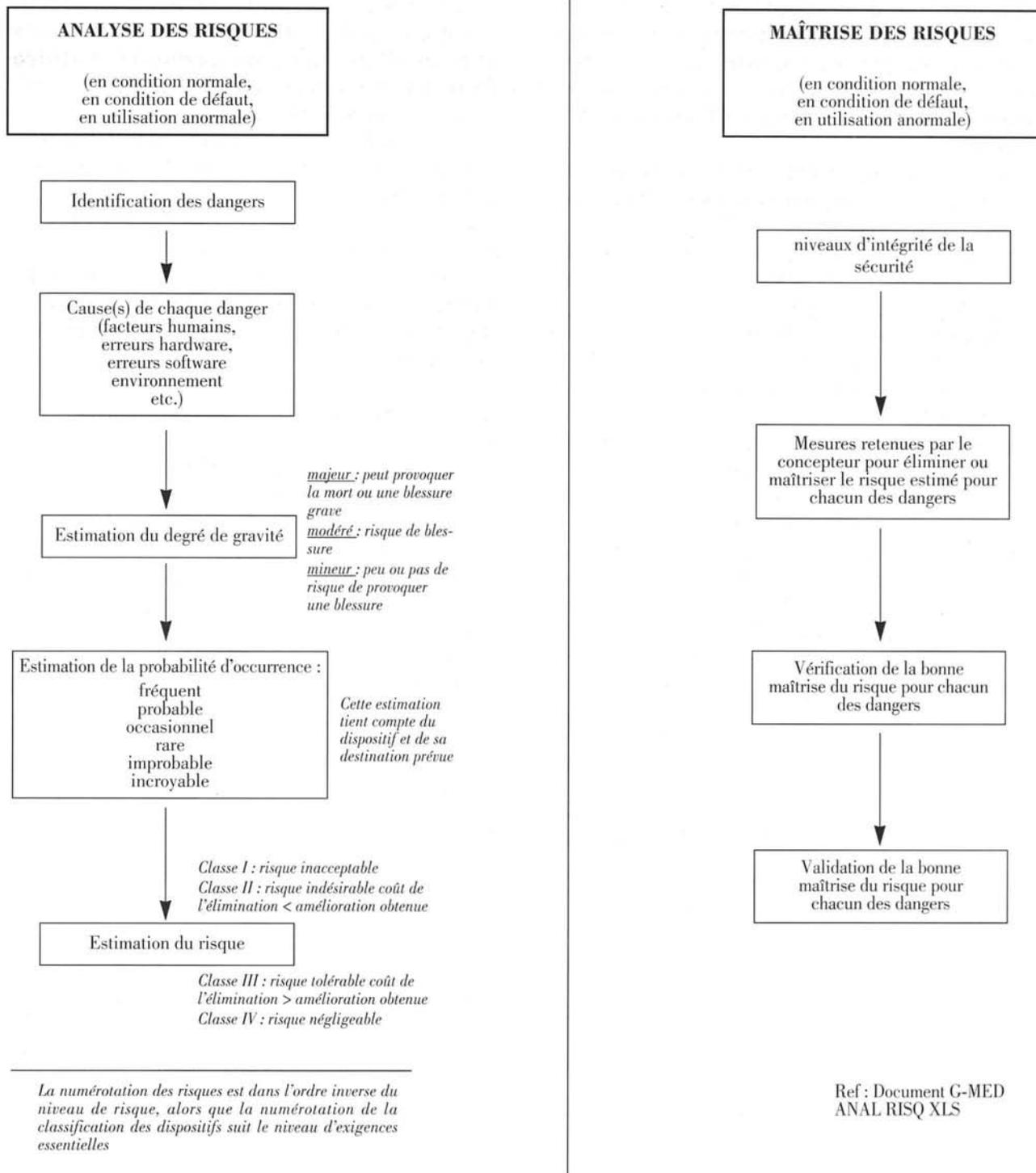


Figure 2 : Tableau synoptique d'analyse et de maîtrise des risques (document G-MED).

En effet si les exigences essentielles sont impératives, leur caractère général peut rendre difficile l'appréciation de leur respect. C'est pourquoi des normes européennes sont élaborées parallèlement à la directive pour traduire les exigences en spécifications techniques détaillées.

L'article 5 de la directive 93/42 est consacré au renvoi aux normes. Le premier paragraphe de cet article prévoit que : « Les États membres présumément conformes aux exigences essentielles visées à l'article 3 les dispositifs qui satisfont aux normes nationales correspondantes adoptées conformément aux normes harmonisées dont les numéros de référence ont été publiés au Journal Officiel des Communautés européennes ; les États membres publient les numéros de référence de ces normes nationales ».

La Commission Centrale des Marchés a précisé les différences entre deux démarches :

- La première dite démarche « nouvelle approche » qui consiste à exprimer dans les directives des exigences essentielles relatives à la sécurité et l'hygiène. La conformité à la norme est un mode de preuve privilégié du respect de ces exigences. Il n'y a pas formellement obligation de référence à la norme même si la communauté européenne a été conduite à développer un important corpus de normes.
- La deuxième est applicable aux commandes publiques. Cette fois il y a obligation de référence aux normes européennes, quand elles existent. L'acheteur juge de l'adéquation des normes existantes avec les objectifs techniques de son appel d'offres et en cas d'inadéquation déroge sous sa propre responsabilité à l'application des normes.

Pour ceux qui ne seraient pas familiers avec les objectifs poursuivis par la normalisation, rappelons qu'en France l'article 1 du décret 84-74 du 26 janvier 1984 définit les buts de la normalisation : « La normalisation a pour objet de fournir des **documents de référence** comportant des solutions à des problèmes techniques et commerciaux concernant les produits, biens et services, qui se posent de façon répétée dans les relations entre partenaires économiques, scientifiques, techniques et sociaux ».

Les normes européennes dites **harmonisées** sont établies sur mandat de la Commission Européenne par les organismes européens de normalisation : le CEN (**C**omité **E**uropéen de **N**ormalisation) et le CENELEC (**C**omité **É**lectrotechnique Européen).

Dès que le sujet d'une norme est **mandaté**, il est supporté par un financement spécifique, et porte un numéro de référence précédé des lettres **prEN**, **pr** signifiant **projet**. Après étude, parfois fort longue, par des **groupes de travail (WG : Working Group)** qui sont constitués au sein des **comités techniques**, européens et internationaux, (**TC : Technical Committee**), le projet est soumis à **enquête publique**. Les normes européennes concernant la stérilisation et les stérilisateur sont étudiées dans deux comités techniques, les TC 102 et 204.

Le TC **102** traite les normes concernant les **stérilisateur** à usage médical. Il est composé de sept groupes de travail.

- Le WG1 travaille à la terminologie.
- Les WG2 et 3 étudient la technologie des stérilisateur.
- Le WG4 étudie les emballages.
- Le WG5 étudie les stérilisateur de petit volume ($V < 54$ l).
- Le WG6 étudie les stérilisateur à oxyde d'éthylène.
- Le WG7 étudie les indicateurs chimiques et biologiques.

Le TC **204** traite les normes se rapportant à la **stérilisation** des dispositifs médicaux. Il est composé de sept groupes de travail.

- Le WG1 étudie la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.
- Le WG2 étudie la stérilisation par les rayonnements ionisants.
- Le WG3 étudie la stérilisation par la chaleur humide.
- Le WG4 est un groupe de coordination entre les autres WG.
- Le WG5 étudie la contamination initiale.
- Le WG6 se consacre à la stérilité.
- Le WG7 étudie la stérilisation chimique par des liquides.

Enfin l'étude des résidus produits par la stérilisation à l'oxyde d'éthylène est traitée au TC 206.

Cette énumération donnée à titre indicatif, est une photographie de l'organisation de ces deux TC en 1995, laquelle est soumise à des modifications au fur et à mesure de l'avancement des travaux.

L'enquête publique est en principe limitée à six mois. Elle peut durer quelquefois plusieurs années, c'est le cas par exemple pour les indicateurs et les emballages de stérilisation. Ensuite le texte définitif du projet est soumis au **vote formel** après qu'il ait été traduit dans les langues officielles de l'Union Européenne. S'il est voté, le projet sera **adopté**, et sa référence perdra alors les deux premières lettres pr.

(articles 100 et 100a du traité de Rome)

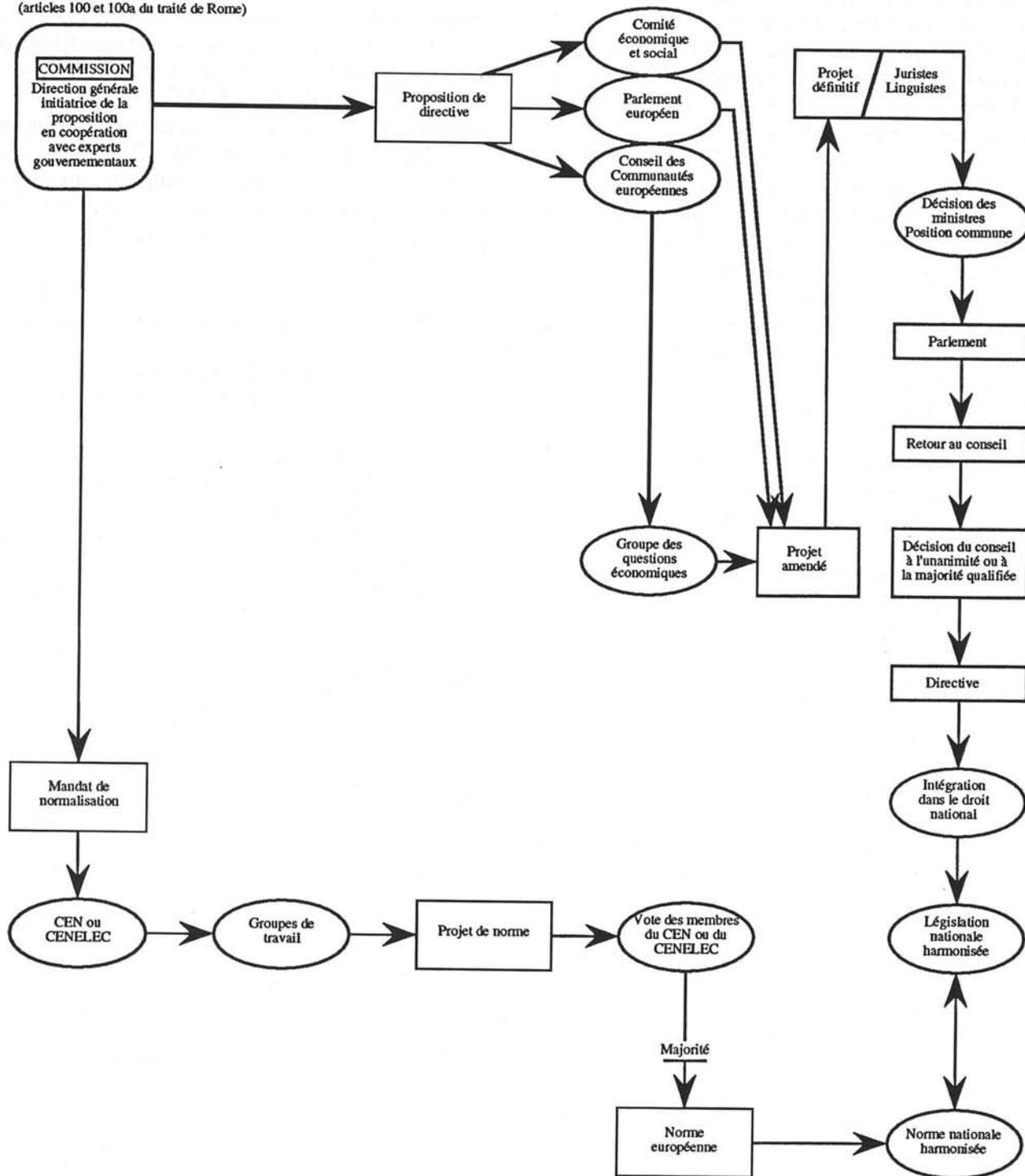


Figure 3 : Processus d'élaboration des directives et des normes harmonisées européennes.

Après leur adoption les normes EN sont obligatoirement transposées en normes nationales dans les dix-neuf pays de l'Union Européenne et de l'AELE. Dans chacun de ces pays, elles rentreront dans la collection nationale. En France leur numéro de référence sera alors précédé des lettres NF EN, ce qui aura pour effet immédiat de supprimer la norme nationale utilisée jusque-là (si elle existait).

Par exemple lorsque le projet prEN285 concernant les stérilisateur à vapeur d'eau sera adopté et il entrera dans la collection française il portera la référence NF EN 285, laquelle supprimera *de jure* la norme NF S 90-320.

Les normes européennes harmonisées sont reconnues comme ayant valeur de **présomption de conformité** aux exigences des directives : leurs références sont alors publiées au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE).

Tout produit fabriqué conformément à ces normes sera présumé **conforme** aux exigences essentielles des directives relatives à ces produits.

Il est précisé dans l'article 5 de la directive 93/42 : « ...sont présumés conformes aux exigences essentielles visées à l'article 3 les dispositifs qui satisfont aux normes nationales correspondantes adoptées conformément aux normes harmonisées dont les numéros de référence ont été publiés au Journal Officiel des Communautés européennes ; les États membres publient les numéros de référence de ces normes nationales. »

Aux fins de la présente directive, le renvoi aux normes harmonisées inclut également les monographies de la Pharmacopée Européenne relatives notamment aux sutures chirurgicales ainsi qu'aux interactions entre médicaments et matériaux composant les dispositifs dans lesquels les médicaments sont contenus, dont les références ont été publiées au Journal officiel des Communautés européennes... »

Les organismes européens cités précédemment ne sont pas les seules instances internationales à élaborer des normes concernant les dispositifs médicaux. A l'échelon mondial deux autres organismes internationaux préexistaient : l'**ISO** (International Standard Organization) et la **CEI** (Commission Électrotechnique Internationale).

Dans un but de cohérence et d'économie des moyens, des accords ont été signés à Vienne le 27 juin 1991 afin d'éviter la duplication des travaux. Selon les dispositions de cet accord un même sujet de norme ne peut être mandaté que dans **un seul organisme** et de plus les experts, qui sont eux-mêmes mandatés, peuvent participer indiffé-

remment aux travaux de l'un ou de l'autre des deux organismes.

Par exemple les travaux concernant la teneur résiduelle acceptable en oxyde d'éthylène dans les dispositifs médicaux stérilisés par ce procédé a été étudié par le TC 194 de l'ISO traitant de l'évaluation biologique des dispositifs médicaux dont la partie 7 est consacrée aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène : référence ISO/DIS 10993-7, laquelle sera transposée sans modification pour l'Europe sous la référence EN 30993-7.

En 1995 40 % des normes EN sont des reprises identiques des normes ISO, auxquels s'ajoutent 15 % supplémentaires provenant de normes ISO modifiées.

La normalisation a pris une importance considérable tant parce qu'elle accompagne la construction de l'Europe que parce qu'elle répond au défi de la mondialisation, dont les enjeux économiques sont considérables. La normalisation favorise l'ouverture des marchés, ce qui explique que les américains et les japonais font pression pour que les travaux de la « forteresse Europe » soient élargis au niveau mondial.

Si les industriels sont les acteurs privilégiés de la normalisation, celle-ci privilégiant la qualité et la sécurité, elle sert aussi les consommateurs.

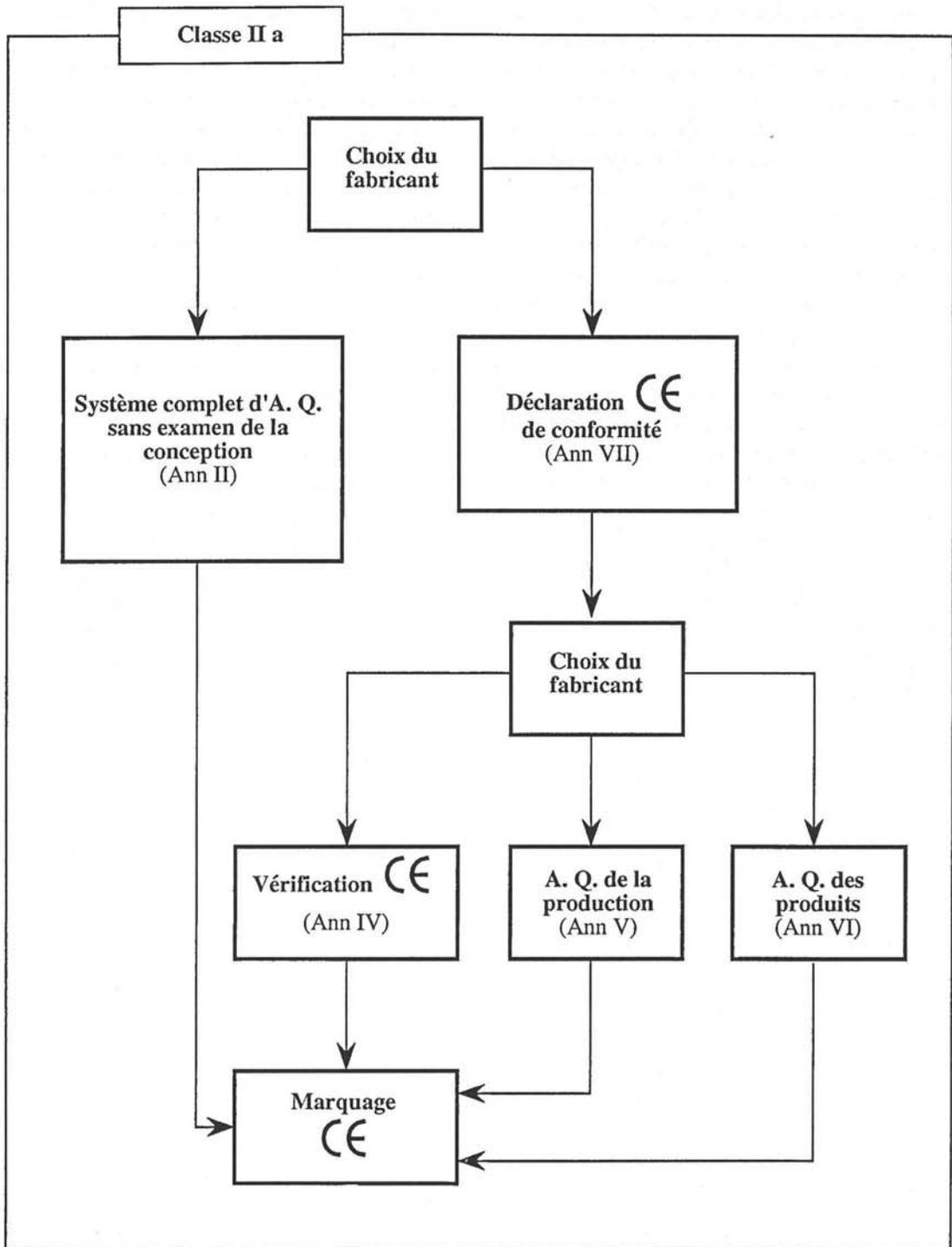
Pour fixer les idées, le coût de la normalisation en France (y compris les frais d'experts) a été évaluée à environ 2 milliards de francs.

Dans le seul secteur de la santé, qui *grosso modo* représente 5 % de l'activité française de normalisation, ce travail est effectué dans 83 commissions dans lesquelles se réunissent plus de 1 000 experts.

Au niveau européen, tous sujets confondus, 10 000 normes sont actuellement mandatées, ce qui au rythme actuel de production de 500 normes harmonisées par an pourrait représenter un programme de travail de 20 ans, à moins que n'interviennent des réformes profondes des méthodes de travail, et notamment d'amélioration de la productivité. Fin 1994 seulement 1 401 normes européennes (dont 589 normes ISO identiques) avaient été publiées.

Le tableau II résume l'état d'avancement des normes européennes sur la stérilisation et les stérilisateur au 1^{er} octobre 1995.

Pour vendre son dispositif en Europe, le fabricant doit au préalable attester sa conformité aux exigences essentielles des directives applicables à son produit en respectant des procédures qui varient suivant la classification de son dispositif (voir figures 4 et 5).



Document G-MED

MARQUAGE



Figure 4 : Procédures figurant dans la directive européenne 93/42 pour permettre le marquage CE des dispositifs médicaux de la classe IIa.

TABEAU II
PRINCIPALES NORMES CONCERNANT LA STÉRILISATION ET LES STÉRILISATEURS

Référence européenne (indice de classement AFNOR)	Intitulé	prEN			NF EN
		Étude en cours	Enquête publique	Vote formel	Publication
EN 285 (NF S 90-320)	Stérilisation. Stérilisateurs à la vapeur d'eau. Grands stérilisateurs.			depuis mars 1994	
EN 290	Stérilisateurs à la vapeur d'eau. Terminologie.	x			
EN 550 ex NF S 98101	Stérilisation de dispositifs médicaux. Méthodes pour validation et contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.				oct. 1994
EN 552 ex NF S 98103	Stérilisation de dispositifs médicaux. Méthodes pour validation et contrôle de routine pour la stérilisation par irradiation.				oct. 1994
EN 554 ex NF S 98105	Stérilisation de dispositifs médicaux. Méthodes pour validation et contrôle de routine de la stérilisation par la vapeur d'eau.				oct. 1994
EN 556 ex NF S 98107	Stérilisation de dispositifs médicaux. Exigences pour les dispositifs médicaux étiquetés « stérile ».				fév. 1995
EN 724 (S 99110)	Guide d'application des EN 29001 et EN 46001 et des EN 29002 et EN 46002 pour les dispositifs médicaux non actifs.				janv. 1995
EN 764	Appareils à pression. Terminologie et symboles. Pression, température, volume.	x			
EN 866 NF S 98004 partie -1 partie -2 partie -3	Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateurs. Exigences générales. Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateurs à oxyde d'éthylène. Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateurs à la vapeur d'eau.			depuis déc. 1993	
EN 867 NF S 9800 partie -1 partie -2 partie -3	Systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans des stérilisateurs. Exigences générales. Indicateurs de procédé (classe A). Spécification pour les indicateurs de la classe B destinés à être utilisés dans l'essai BOWIE-DICK.			depuis déc. 1993	
EN 868	Matériaux d'emballage pour la stérilisation d'objets emballés.				
partie -1 NF S 98051	Exigences générales et exigences pour la validation de l'emballage de dispositifs stérilisés au stade terminal.			depuis déc. 1993	
partie -2 NF S 98052	Enveloppes de stérilisation. Exigences et essais.			depuis sept. 1992	
partie -3 NF S 98053	Papier utilisé dans la fabrication de sacs en papier et dans la fabrication de sachets et gaines. Exigences et essais.			depuis déc. 1993	
partie -4 NF S 98004	Sacs en papier. Exigences et essais			depuis déc. 1993	
partie -5 NF S 98005	Sachets et gaines thermocellables en papier et en film plastique. Exigences et essais.			depuis déc. 1992	
partie -6 NF S 98006	Papier pour la fabrication d'emballages à usage médical pour stérilisation par l'oxyde d'éthylène ou par irradiation. Exigences et essais.			depuis déc. 1993	

Référence européenne (indice de classement AFNOR)	Intitulé	prEN			NF EN
		Étude en cours	Enquête publique	Vote formel	Publication
partie - 7 NF S 98007	Papier enduit d'adhésif pour la fabrication d'emballages à usage médical pour stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou par irradiation. Exigences et essais			depuis déc. 1993	
partie - 8 NF S 98008	Conteneurs de stérilisation réutilisables. Exigences et essais.			depuis déc. 1993	
ISO/DIS 11607	Emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal.		juin 95		
prEN 1174 partie - 1 NF S 98108 partie - 2 NF S 98109 partie - 3 NF S 98110 partie - 4	Stérilisation des dispositifs médicaux. Estimation de la population de micro-organismes sur un produit. Exigences Guide d'application Guide des méthodes de validation des techniques microbiologiques. Méthodes statistiques.		depuis mai 1994		
prEN 1422	Stérilisateurs à usage médical. Stérilisateurs à oxyde d'éthylène. Spécifications.		depuis mars 1994		
EN 30993-7 NF S 99507	Évaluation biologique des dispositifs médicaux. Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.			depuis jan. 1993	
Sans NF S 90-325	Petits stérilisateurs à vapeur d'eau (désinfecteurs à la vapeur d'eau) (volume < 50 litres)	x			
EN 46001 NF S 99101	Prescriptions spécifiques relatives à l'application de l'EN 29 001 dans les industries productrices de dispositifs médicaux.				juillet 1994
EN 46002 NF S 99102	Prescriptions spécifiques relatives à l'application de l'EN 29 002 dans les industries productrices de dispositifs médicaux.				juillet 1994
EN 60601-1 NF C 74011	Appareils électromédicaux Exigences générales pour la sécurité. EN 60601-1 Amendement n° 1 (NF C 74011 Add1) EN 60601-1 Amendement n° 11 (NF C 74011 Add2) EN 60601-1 Amendement n° 12 (NF C 74011 Add3)				mai 1993 mai 1993 mai 1993
CEI 1010-2-041	Prescriptions particulières pour autoclaves utilisant de la vapeur pour le traitement des matériels à usage médical et durant les procédés de traitement de laboratoire.		depuis janv. 1994		
EN 61131-1	Automates programmables Partie 1 : spécifications et essais des équipements.				nov. 1994

Les stérilisateurs, indicateurs et emballages de stérilisation étant classés IIa (par leur degré de risque), le fabricant a le choix entre trois procédures :

- assurance qualité des produits *ou*,
- assurance qualité de la production *ou*,
- vérification CE.

Le choix de l'un de ces trois chemins est fonction de plusieurs critères, notamment la faisabilité, les coûts, et l'efficacité.

Pour le contrôle de sa production, le fabricant a le choix entre :

- Faire évaluer, approuver et surveiller par un organisme notifié le système d'**assurance**

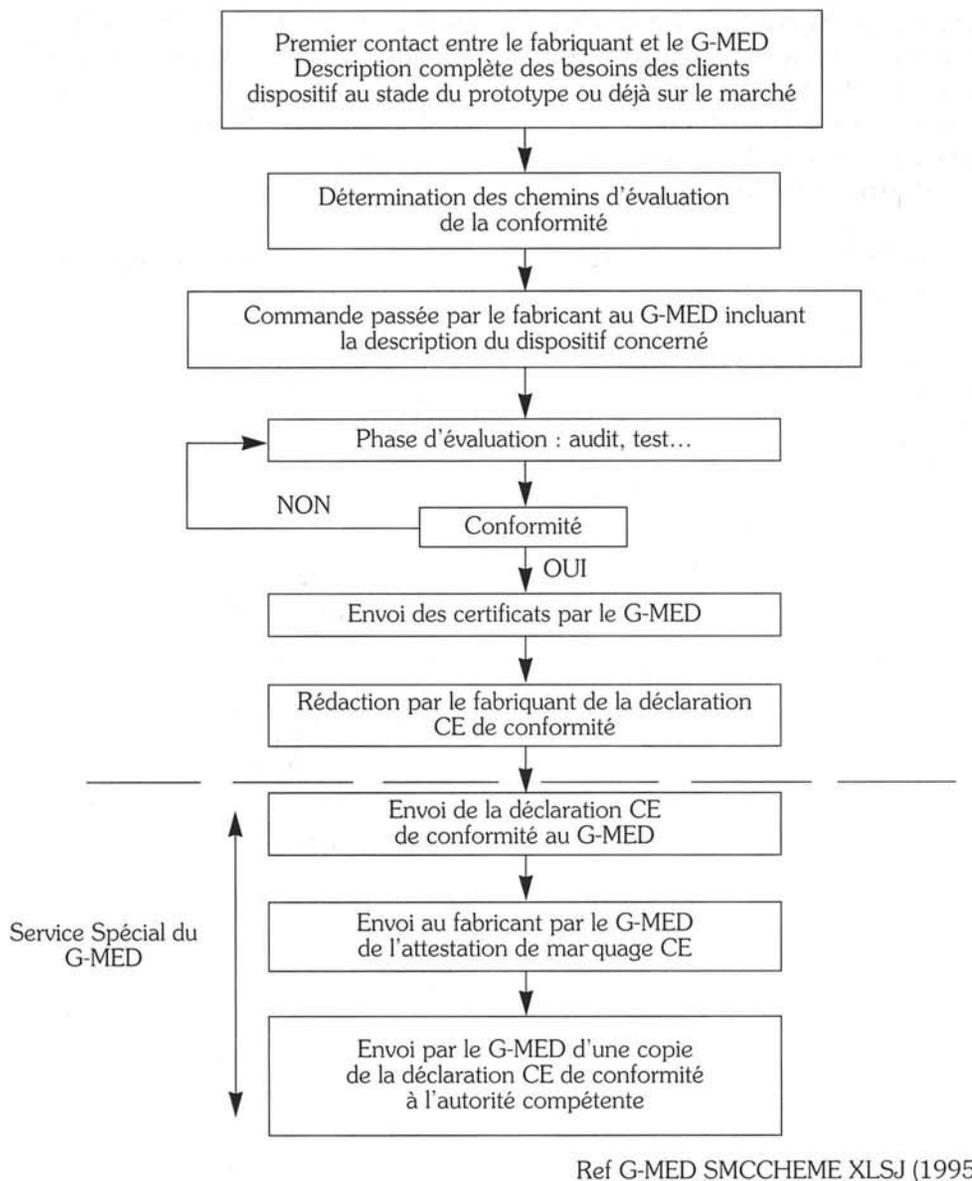


Figure 5 : Démarche de marquage CE proposée par le G-MED.

qualité soit **des produits** (contrôles finaux) soit **de la production** (fabrication et contrôles finaux). Le fabricant introduit auprès de l'organisme notifié une demande avec une documentation comprenant tous les éléments appropriés pour permettre l'audit d'évaluation de l'assurance qualité choisie.

- Faire vérifier par un organisme notifié l'adéquation entre les produits fabriqués et le type soumis à l'examen « CE ». Cette « **vérification CE** » est fondée sur l'examen des mesures prises par l'entreprise pour assurer l'homogénéité de la production et un contrôle statistique avec un plan d'échantillonnage par lots de production homogènes.

Si le marquage CE est effectué en France, **l'autorité compétente** (c'est-à-dire l'État français, représenté par le Ministre de la Santé) a créé le 2 mai 1994 un **organisme notifié**, et un seul : le G-MED qui est un GIE constitué entre le Laboratoire Central des Industries Électriques (LCIE), le Laboratoire National d'Essais (LNE) et les ministères de l'Industrie et de la Santé.

Le cheminement proposé par le G-MED pour accompagner le fabricant dans sa démarche de marquage CE a été schématisé, en 1995, par le G-MED de la façon décrite dans la figure 5.

Après avoir rempli les obligations relatives à la déclaration CE de conformité du produit aux exigences des directives le fabricant, ou son représentant, doit apposer le marquage CE.

Le marquage doit être porté de façon visible, lisible et indélébile sur le dispositif ou sur l'emballage assurant la stérilité, sur la notice d'instruction et le cas échéant sur l'emballage commercial.

Le marquage « CE » est composé des deux lettres « CE » suivies dans le cas d'un contrôle de fabrication ou d'un système complet d'assurance qualité du numéro d'identification de l'organisme notifié intervenant.

Lorsque des dispositifs font l'objet d'autres directives européennes, l'apposition du marquage « CE » indique la conformité aux exigences de **toutes** les directives qui sont applicables à ce dispositif. C'est le cas des stérilisateur. C'est le cas des stérilisateur relevant de la directive 93/42 qui doivent aussi être conformes à la directive **machines** ref 89/655 CEE ainsi qu'à la directive **compatibilité électromagnétique**, ref 89/336 CEE. Les fabricants de stérilisateur à vapeur se préparent également à l'adoption, dans le courant du deuxième semestre 1996, de la directive **Équipements sous pression**. Quelle que soit la date de sa publication, qui sera vraisemblablement différée compte tenu de l'étendue de son champ d'application, comme pour toutes les autres directives, l'application obligatoire de cette dernière ne prendra effet que plusieurs années après son adoption.

Le marquage « CE » est **obligatoire** pour mettre le produit sur le marché européen.

En contrepartie ce marquage permet au produit de **circuler librement** sur l'ensemble du territoire de l'Espace Économique Européen.

L'obligation du marquage CE des stérilisateur, des emballages et des indicateurs de stérilisation, et le rôle de référentiel que constituent pour ce marquage les normes européennes harmonisées a pour conséquence de rendre celles-ci incontournables.

Ces normes constituent donc le fil conducteur de la quatrième édition de cet ouvrage.

Nous nous sommes efforcés de donner un aperçu, obligatoirement synthétique, du contenu de chacune d'entre elles pour une bonne compréhension du sujet. Cette approche est insuffisante.

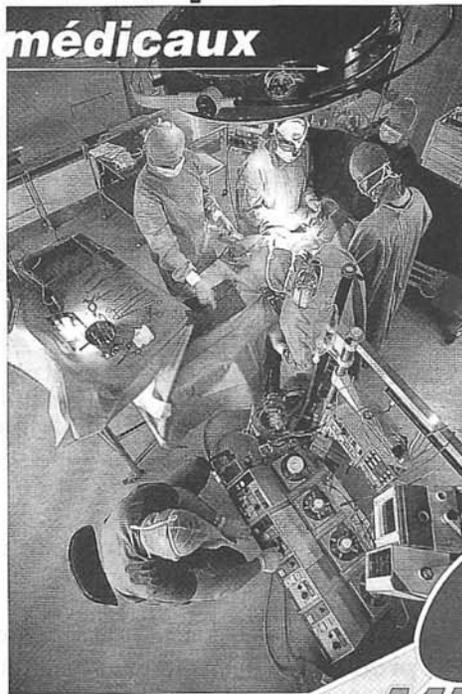
L'étude approfondie, *in extenso*, de tous ces textes s'impose impérativement à tous les responsables qui fabriquent, achètent, ou utilisent les articles mentionnés ci-dessus.

Il convient de rappeler que les textes des normes sont protégés par le *copyright*, ce qui signifie qu'il est interdit, sauf autorisation expresse, d'en reproduire tout ou partie sous quelque forme que ce soit.

Pour diffuser une information bien ciblée sur le marquage CE, le SYNPREFH (Syndicat National des Pharmaciens Praticiens et Résidents des Établissements Français d'Hospitalisation) et le SNI-TEM (Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales) ont édité conjointement en mars 1995 une brochure de 14 pages intitulée *Le Pharmacien Hospitalier et le marquage CE*. Cette brochure est disponible auprès de l'un de ces deux organismes.

Le G-MED a édité en octobre 1995 un *Guide pour le marquage CE des dispositifs médicaux* rédigé par R. Virefleau. Ce guide d'une très grande clarté, qui existe aussi en langue anglaise, donne une information exhaustive sur la procédure à suivre pour l'apposition du marquage CE.

Marquage CE des dispositifs médicaux



**G
MED**

GRUPEMENT POUR L'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Figure 6 : Marquage CE des dispositifs médicaux (fac simulé).

Coexistence du marquage CE et de la marque NF médical

En apposant le marquage CE, le fabricant déclare que son produit satisfait aux exigences essentielles

1 - Les normes sont en vente à la librairie de l'AFNOR, 7 Square des Corolles, 92400 Courbevoie, tél. 42 91 57 57.

des directives communautaires applicables à son produit. Pour les dispositifs médicaux ce marquage sera obligatoire à partir du 14 juin 1998.

ETIQUETTE NF MEDICAL



Figure 7 : Logo de la marque NF Médical.

La certification NF médical des stérilisateurs quels qu'ils soient n'est pas obligatoire, sauf dans le cadre des marchés publics hospitaliers, lorsque l'acheteur a le choix entre des appareils certifiés et d'autres qui ne le sont pas. La circulaire ministérielle du 31 octobre 1984 demande en effet aux acheteurs hospitaliers de faire porter préférentiellement leur choix vers du matériel certifié NF médical lorsqu'il existe dans la catégorie concernée.

La marque NF-Médical est, à la différence du marquage CE, une **certification volontaire** de produits pour laquelle le fabricant donne **l'assurance de la conformité** de ce produit **aux normes** de référence, tant sur le plan de la sécurité que de l'aptitude à l'emploi. Cette assurance est validée par le LNE et l'AFNOR, ce dernier étant l'organisme certificateur délivrant la marque NF.

Le LNE, membre du G-MED, a conclu le 7 février 1995 une convention avec celui-ci pour permettre aux fabricants d'apposer le marquage CE sur la base des vérifications entreprises au titre de la marque NF.

Cette convention permet en particulier :

- d'éviter toute duplication des essais ou audits pour les produits certifiés NF,
- de bénéficier d'audits conjoints pour les produits non certifiés NF mais relevant de son champ d'application,
- de conserver un interlocuteur unique pour le suivi du dossier fabricant.

Le LNE et le G-Med se concertent régulièrement pour :

- suivre l'évolution des dispositions réglementaires et leurs conséquences sur les exigences de la marque NF,
- initier les projets de création de marque NF.

A ce titre le G-MED est membre des Comités particuliers de la marque NF.

Par ailleurs l'AFAQ (**A**ssociation **F**rançaise pour l'**A**ssurance de la **Q**ualité, créée en 1990) et le G-MED ont signé le 31 mars 1995 une convention afin d'offrir aux fabricants la possibilité d'une évaluation conjointe de leurs systèmes qualité selon les normes ISO 9000 (par l'AFAQ) et les normes EN 46 001 et 46 002 (par le G-MED).

La marque NF médical constitue un atout supplémentaire pour les fabricants de stérilisateurs qui en bénéficient du fait de l'exigence systématique de l'essai de type et de l'adaptation permanente des spécifications de référence aux besoins du marché.

Les recommandations des membres du Comité particulier de la marque NF-Médical permettent ainsi d'obtenir le meilleur niveau d'adéquation entre les besoins des utilisateurs et le produit fourni.

La démarche volontaire de certification NF-Médical **accompagne et complète** l'exigence réglementaire que constitue le marquage CE, et apporte aux acheteurs et aux prescripteurs l'assurance que, non seulement, les exigences de la réglementation sont satisfaites, mais aussi que le matériel possède les performances visées par les normes et les spécifications de référence régulièrement validées par un comité d'experts.

En France les organismes certificateurs délivrant des marques, ou accompagnant l'entreprise pour le marquage CE sont nécessairement accrédités au plan national auprès du COFRAQ (**C**omité **F**rançais d'**A**ccréditation).

Les auditeurs sont eux-mêmes certifiés par l'ICA (**I**nstitut de **C**ertification des **A**uditeurs).

Il existe dans d'autres pays de l'Union Européenne des labels comparables au label NF par exemple les labels BS (Royaume-Uni), DIN, GS, TÜV (Allemagne).

Afin d'harmoniser cette prolifération de marques nationales, le CEN et le CENELEC étudient depuis 1992 une certification unique européenne appelée KEYMARK. Cette démarche illustre bien la différence entre le marquage CE, qui est rendu obligatoire par l'application des directives, et la certification volontaire qui aux exigences requises par le marquage CE ajoute notamment le contrôle périodique du système d'assurance qualité sur le site de production, au niveau de la norme ISO 9002, permettant de bénéficier de l'apposition d'une marque supplémentaire attestant le suivi de la qualité.

La terminologie européenne

Les langues modernes sont vivantes. Le langage qu'elles utilisent se précise en même temps que la connaissance scientifique. Celui utilisé en stérilisation n'échappe pas à cette généralité.

Sans cesse affiné, ce langage permet aux interlocuteurs, en l'occurrence des constructeurs et des utilisateurs de communiquer en laissant le moins de place possible à l'ambiguïté.

Ces quinze dernières années grâce à la dynamique engendrée par la rédaction des normes européennes, la sémantique dans le domaine de la stérilisation a fait des progrès importants. Si le produit de cette réflexion au sein des groupes de travail du CEN, du CENELEC, de la CEI, et de l'ISO. peut paraître à certains un peu trop intellectuel, il est cependant de première nécessité dans le contexte de l'ouverture du marché des pays membres de l'Espace Économique Européen, constitué des 15 pays de l'Union Européenne, auxquels s'ajoutent les 4 pays signataires de l'AELE : l'Islande, la Norvège, la Suisse et le Liechtenstein, en permettant que s'établissent des relations commerciales entre les fournisseurs, (certains d'entre eux ont une implantation mondiale) et les consommateurs du marché européen qui, par son volume, est le premier marché mondial du secteur de la santé.

Utilisant les mêmes mots, définis de façon consensuelle, ils disposent ainsi d'un référentiel unique.

Les définitions figurant ci-dessous sont celles adoptées par les organismes nationaux de normalisation membres du CEN. Elles sont incluses dans les normes européennes pour la compréhension desquelles elles sont d'une absolue nécessité.

La stérilisation, pas plus que les autres technologies, n'est parvenue à un stade définitif d'évolution ; par conséquent, ces définitions reflètent l'état de l'art et de la terminologie en 1995. Selon une récente décision du CEN prise à Berlin en 1994, toutes ces définitions, étudiées dans diffé-

rents comités techniques ayant travaillé sans intercommunication, vont être prochainement revues et regroupées dans un *Glossaire des termes* qui sera élaboré par le comité technique TC 102.

Pour simplifier la recherche du lecteur, on a choisi de rassembler toutes les définitions (dans leur état actuel) dans ce même chapitre en les classant dans cinq rubriques :

- définitions des termes généraux,
- définitions des termes particuliers pour les procédés de stérilisation,
 - par l'oxyde d'éthylène
 - par irradiation
 - par la chaleur humide ;
- définitions relatives aux systèmes pour l'essai des stérilisateur
 - systèmes biologiques
 - systèmes non biologiques ;
- définitions relatives à la validation des emballages de dispositifs « stériles » au stade terminal ;
- définitions relatives à l'estimation de la population de micro-organismes sur un produit.

Dans chacune de ces rubriques, les définitions sont classées par ordre alphabétique comme dans un dictionnaire. Des exceptions ont néanmoins été faites lorsque une définition, placée immédiatement à la suite d'une autre, complétait le sens de la première.

DÉFINITIONS DES TERMES GÉNÉRAUX

(selon les normes EN 285, EN 550,
EN 552, EN 554, EN 556)

Capteur

Élément d'un instrument de mesure ou d'un circuit de mesure qui est directement appliqué sur la variable à mesurer.

Chambre de stérilisation ou du stérilisateur

Partie du stérilisateur dans laquelle est logée la charge à stériliser.

- Profondeur de la chambre : Profondeur de la chambre du stérilisateur, permettant de loger la charge à stériliser.
- Hauteur de la chambre : Hauteur de la chambre du stérilisateur, permettant de loger la charge à stériliser.
- Largeur de la chambre : Largeur de la chambre du stérilisateur, permettant de loger la charge à stériliser.
- Diamètre de la chambre : Dans une chambre cylindrique, le diamètre minimum intérieur de la chambre (excluant toutes protubérances fonctionnelles), ou celui d'ouverture de la porte au cas où celui-ci est plus petit.

Charge microbienne

Population de micro-organismes viables dans une matière première, un composant, un produit fini ou un emballage.

Charge de référence

Charge spécifiée constituée pour représenter la combinaison la plus difficile de produits à stériliser.

Charge du stérilisateur

Produits destinés à être stérilisés simultanément dans la même chambre du stérilisateur.

Charge stérilisée

Produits qui ont été stérilisés simultanément dans la même chambre du stérilisateur.

Charge de stérilisation ou à stériliser

Produits qui doivent être ou ont été stérilisés simultanément dans la même chambre de stérilisation.

Note : La charge de stérilisation peut comprendre plus d'un lot de production.

Compatibilité du produit

Aptitude du procédé de stérilisation à donner les résultats voulus sans avoir une incidence néfaste sur le produit.

Cycle de stérilisation

Succession automatique d'opérations effectuées dans un stérilisateur dans un but de stérilisation.

Note : Dans le contexte de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, le traitement dans une chambre hermétiquement close, comprend le conditionnement (le cas échéant), l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le rinçage (le cas échéant).

- Fin de cycle : Moment au terme du cycle de stérilisation à partir duquel la charge de stérilisation est prête à être retirée de la chambre.

Cycle terminé

Indication précisant que le cycle de stérilisation a été réalisé de manière satisfaisante et que la charge stérilisée peut être retirée de la chambre du stérilisateur.

Défaut

Identification, au moyen du dispositif de commande automatique d'un état dans lequel les paramètres prédéterminés nécessaires au cycle de stérilisation n'ont pas été atteints.

Dispositif de commande automatique

Dispositif qui, en réponse à des paramètres prédéterminés du cycle, déclenche le fonctionnement du stérilisateur de manière séquentielle tout au long de certaines phases déterminées du (des) cycle(s) de stérilisation.

Dispositif d'épreuve du procédé

Objet qui simule les pires conditions d'exposition des articles ou produits à stériliser à l'agent (ou aux agents) stérilisant(s).

Note 1 : Cet objet est constitué de telle sorte qu'il soit possible de placer un indicateur biologique à l'endroit le plus difficile d'accès pour l'agent (ou aux agents) stérilisant(s). La conception du dispositif d'épreuve du procédé dépend du type de produit à stériliser et de la méthode de stérilisation. L'indicateur biologique ne doit pas faire obstacle au fonctionnement du dispositif d'épreuve.

Note 2 : Dans certains dispositifs d'épreuve du procédé on peut remplacer l'indicateur biologique par un support inoculé.

Dispositif médical

Tout instrument, appareil, dispositif, équipement ou tout autre article, y compris le logiciel, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme exclusivement ou principalement à des fins :

– de diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie, d'une blessure ou d'un handicap,

– d'investigation ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,

– de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue, dans ou sur le corps humain, n'est pas obtenue par des moyens

pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

- Accessoire : Ce mot est défini dans la directive 93/42, cf. chapitre 1, page 23.

Essais d'installation

Série de contrôles et d'essais effectués après l'installation du stérilisateur sur le lieu d'utilisation.

Essais de type

Série d'essais visant à établir les données de fonctionnement d'un type de stérilisateur.

Essais en usine

Série d'essais effectués dans l'usine du fabricant pour démontrer la conformité de chaque stérilisateur avec les spécifications.

Étalonnage

Comparaison d'un système ou d'un appareil de mesure dont la précision est inconnue avec un système ou un appareil de mesure dont la précision est connue, permettant de déceler, corriger, signaler ou éliminer par réglage toute variation du système ou de l'appareil de mesure non vérifié par rapport aux limites de fonctionnement prescrites.

Étalon national

Étalon reconnu par une décision nationale officielle comme la base pour fixer la (les) valeur(s) dans un pays, de tous les étalons de la grandeur concernée.

Note : L'étalon national dans un pays est souvent un étalon primaire.

Étalon primaire

Étalon qui est désigné ou largement reconnu comme ayant les plus hautes qualités métrologiques et dont les valeurs sont acceptées sans référence aux autres étalons.

Étalon de transfert

Étalon utilisé comme un intermédiaire pour comparer d'autres étalons, des mesures sur des matériaux ou des instruments de mesure.

Fabricant initial

Société ou organisme responsable de la fabrication, du fonctionnement et de la sécurité d'un dispositif médical.

Libération paramétrique

Déclaration selon laquelle le produit est reconnu comme étant « stérile » sur la base des données du traitement physique et non pas sur la base d'essais d'échantillons ou des résultats fournis par les indicateurs biologiques.

Local

Endroit clos pouvant contenir à tout moment plus de produit que ne peut (peuvent) en recevoir le(s) stérilisateur(s).

Lot

Quantité définie de produits en vrac, intermédiaires ou finis, qui sont destinés à être ou censés être uniformes sur le plan des caractéristiques et de la qualité et qui ont été réalisés pendant un cycle défini de production.

Note : Chaque lot est identifié par un numéro unique ou un code.

Paramètres du cycle

Grandeurs physiques (temps, température, pression, humidité relative, concentration de l'agent stérilisant...) qui interviennent dans l'efficacité du cycle de stérilisation.

Point de mesure de référence

Point de référence pour lequel des preuves documentées existent pour démontrer qu'il a une relation connue avec la température de la partie la plus froide de la chambre du stérilisateur.

Porte

Couvercle ou dispositif similaire prévu pour fermer et étancher la chambre du stérilisateur.

Qualification de l'installation, synonyme de réception

Obtention et documentation de la preuve que le matériel a été fourni et installé conformément à ses spécifications et qu'il fonctionne dans les limites prédéterminées lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions d'utilisation.

Qualification opérationnelle

Obtention et documentation des preuves selon lesquelles l'équipement réceptionné fournira un produit acceptable dans la mesure où il sera utilisé conformément aux spécifications du procédé.

- Requalification opérationnelle : Procédure servant à reconfirmer les données enregistrées lors de la qualification opérationnelle.

Risque pour la sécurité

Phénomène risquant de porter atteinte aux personnes ou à l'environnement et directement provoqué par le stérilisateur ou par sa charge.

Sécurité intégrée

Caractéristique de la conception d'un stérilisateur, d'un élément ou des alimentations qui lui sont associées, qui minimise le risque que l'appareil se trouve dans un état anormal.

Stérile

État d'un dispositif médical exempt de micro-organisme viable.



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX DE PARIS
Téléphone : (1) 47 29 13 13

SOLUTION INJECTABLE, STERILE, APYROGENE

GLUCOSE

ISOTONIQUE A 5 POUR CENT

Glucose 1 H₂O 5,5 g
Eau p.p.i. q.s.p. 100 ml

ISOTONIQUE A 5 POUR CENT
GLUCOSE

CO46568/1

(recto)

**VÉRIFIER LE VIDE
VÉRIFIER LA LIMPIDITÉ
DÉSINFECTER LE BOUCHON
CASSER LE VIDE A L'AIDE D'UNE PRISE
D'AIR STÉRILE**

A utiliser avant :

Lot :

**APRÈS USAGE RENDRE LE FLACON
A LA PHARMACIE**

(verso lisible par transparence)

Figure 1 : Étiquette de flacon de solutés injectables stériles.

Stérilisateur

Appareil conçu pour réaliser la stérilisation.

Stérilisateur dit à double ouverture

Stérilisateur dont la chambre comporte une porte à chaque extrémité.

- Ouverture de chargement : Porte d'un stérilisateur dit « à double ouverture » par laquelle la charge à stériliser est introduite dans la chambre du stérilisateur avant stérilisation.

- Ouverture de déchargement : Porte d'un stérilisateur dit « à double ouverture » par laquelle la charge à stériliser est enlevée de la chambre du stérilisateur après un cycle de stérilisation.

Stérilisation

Procédé visant à rendre stérile la charge à stériliser.

Stérilité

État de ce qui est exempt de micro-organismes viables.

Température de la chambre

Température la plus basse régnant dans la chambre du stérilisateur.

Valeur D

Valeur de réduction décimale. Temps (en minutes) ou dose d'irradiation (en kiloGray) nécessaire pour assurer l'inactivation de 90 % des organismes contrôlés dans les conditions d'exposition indiquées.

Valeur z

Pour les procédés de stérilisation thermique, la modification de la température d'exposition qui correspond à une modification de la valeur D par un facteur 10.

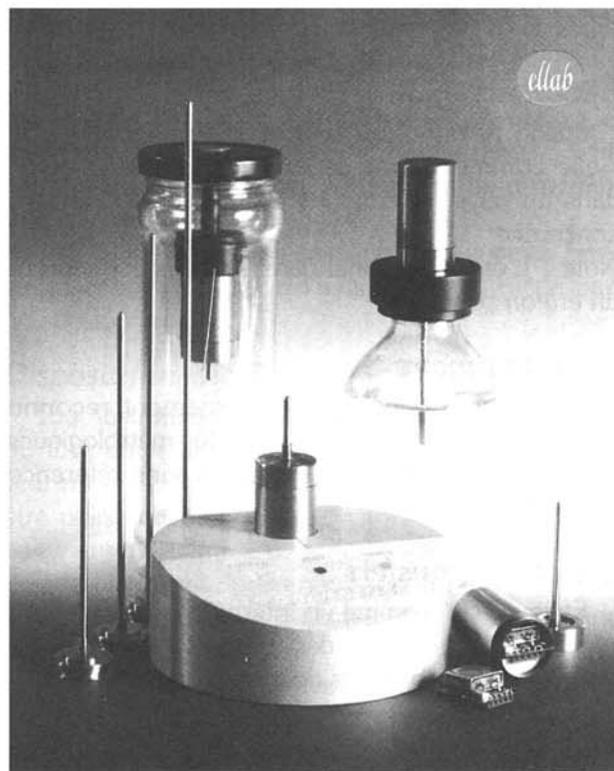


Figure 2 : Enregistreur embarqué ELLAB (cliché STERIGENE).

Validation

Procédure documentée utilisée pour obtenir, enregistrer et interpréter les résultats nécessaires pour montrer qu'un procédé fournira de manière uniforme, un produit conforme aux spécifications prédéterminées.

Note 1 : EN 550 Dans le cas de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, la validation est considérée en tant que processus global comprenant la *réception* et la *qualification opérationnelle*.

Note 2 : EN 552 Dans le cas de la stérilisation par irradiation, la validation englobe trois activités : la *qualification de l'installation*, l'établissement d'une spécification du procédé et la *qualification opérationnelle*.

Note 3 : EN 554 Dans le cas de la stérilisation à la vapeur d'eau, la validation est considérée en tant que processus global comprenant la *réception* et la *qualification opérationnelle*.

Note 4 : pr EN 1174 Dans le cadre d'une estimation de la *charge microbienne*, le « procédé » est la méthodologie d'essai, le « produit » étant le résultat d'essai. La *validation* d'une technique d'estimation de la *charge microbienne* consiste à déterminer l'efficacité et la reproductibilité de la méthode d'essai.

Commentaire de l'auteur : *Les paramètres physicochimiques ayant des valeurs dont il a été prouvé, une fois pour toutes, l'efficacité stérilisante, il convient de vérifier, pour chaque stérilisateur, si la construction de celui-ci permet d'obtenir au cours du cycle de stérilisation la reproduction de ces paramètres. Ceci peut être fait, par exemple, dans le cas d'un stérilisateur industriel stérilisant des récipients clos (ampoules, flacons...), en établissant une carte thermique du stérilisateur au moyen de sondes de température, cf. chapitre 12, figure 1, page 158.*

Étant donné la difficulté de s'assurer de la reproductibilité du degré d'humidité relative dans le cas du procédé de stérilisation par l'oxyde d'éthylène, la norme EN 550 n'a pas retenu la possibilité de libération paramétrique fondée sur le seul critère de mesure des paramètres physicochimiques. Ce cas particulier est étudié au chapitre 9 pages 127 et 129.

La reproduction à l'identique du cycle conduira à l'état stérile final recherché, pourvu que la contamination initiale ne dépasse pas un seuil maximal.

Revalidation

Ensemble des modes opératoires documentés utilisés pour confirmer une *validation* déjà effectuée.

Volume total de la chambre du stérilisateur

Volume total du récipient à pression exprimé en litres, correspondant au volume d'eau nécessaire à l'exécution de l'essai hydraulique.

Volume utile de la chambre du stérilisateur

Espace à l'intérieur de la *chambre du stérilisateur* qui n'est pas encombré par des éléments fixes ou mobiles (unités de chargement, palettes, etc.) et qui, par conséquent, est disponible pour recevoir la *charge de stérilisation*.

Note : Cet espace est généralement défini en termes de hauteur, de largeur et de profondeur (cf. « Chambre de stérilisation ou du stérilisateur »).

DÉFINITIONS DES TERMES PARTICULIERS

Pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène (normes EN 550 et pr EN 1422)

Aération

Partie d'un procédé de stérilisation durant lequel l'oxyde d'éthylène et/ou ses produits de réaction désorbent du *dispositif médical* jusqu'à atteindre des niveaux prédéterminés.

Note : Cette opération peut s'effectuer dans le *stérilisateur* et/ou dans une *chambre* ou un local séparé.

Agent stérilisant

Produit bactéricide comme l'oxyde d'éthylène sous une forme physique active. Il peut être utilisé en association avec un autre/d'autres diluants.

- Cartouche d'agent stérilisant : Récipient simple, transportable, à usage unique, contenant l'*agent stérilisant* sous pression. L'*agent stérilisant* est extrait par perforation de la cartouche.
- Bouteille d'agent stérilisant : Récipient transportable contenant l'*agent stérilisant* sous pression et doté d'une vanne de commande de l'alimentation en *agent stérilisant*.
- Réservoir d'agent stérilisant : Installation fixe destinée au stockage d'*agent stérilisant* en vrac qui est régulièrement approvisionnée.

Chauffage de la charge

Traitement avant l'injection d'*agent stérilisateur* visant à assurer que la charge est chauffée en tout point jusqu'à une température prédéterminée (voir aussi *conditionnement*).

Conditionnement

Traitement du produit pendant le *cycle de stérilisation* mais avant l'admission de l'agent stérilisant, de manière à atteindre une température et une humidité relative prédéterminées dans toute la *charge de stérilisation*.

Note : Cette partie du *cycle de stérilisation* peut s'effectuer à la pression atmosphérique ou sous vide (voir également *préconditionnement*).

Phase d'injection de l'agent stérilisant

Phase débutant par la première introduction de l'agent stérilisant dans la *chambre* et se terminant lorsque la pression gazeuse spécifiée est atteinte.

Préchauffage de la chambre

Chauffage de la *chambre du stérilisateur* jusqu'à une température prédéterminée avant le commencement de l'évacuation de l'air.

Préconditionnement

Traitement d'un produit préalablement au *cycle de stérilisation* de manière à atteindre une température et un degré d'humidité relative prédéterminés pour toute la *charge de stérilisation* (voir également *Conditionnement*).

Rinçage

Procédure permettant d'évacuer de la *charge* ou de la *chambre* le reste d'agent stérilisant :

- par injections et évacuations multiples alternées d'air filtré ou de gaz inerte dans la *chambre*, ou bien
- par passage continu d'air filtré ou de gaz inerte à travers la *charge* et la *chambre*.

Temps d'évacuation de l'agent stérilisant

Partie du *cycle de stérilisation* au cours de laquelle l'oxyde d'éthylène gazeux est retiré de la *chambre* et de la *charge de stérilisation* sans être toutefois nécessairement désorbé du produit lui-même (voir également *aération*).

Temps d'exposition

Temps pendant lequel la *chambre du stérilisateur* est maintenue aux niveaux spécifiés de température, de concentration gazeuse, de pression et d'humidité.

Temps d'injection de l'agent stérilisant

Durée de la phase d'injection de l'agent stérilisant.

Zone de preconditionnement

Chambre ou *local* dans lequel a lieu le *preconditionnement*.

Pour la stérilisation par irradiation (norme EN 552)

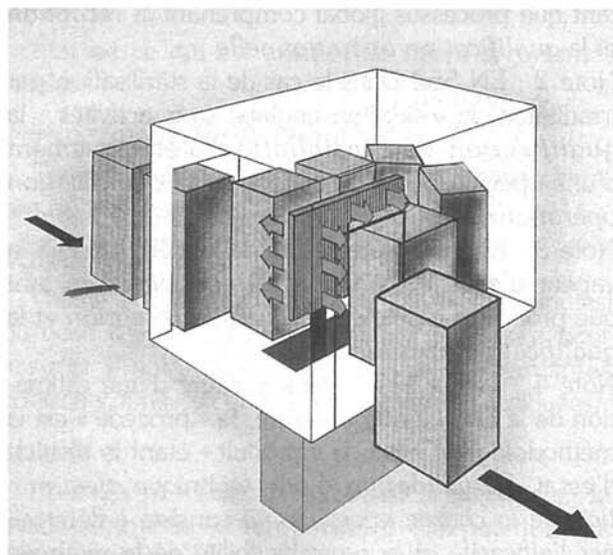


Figure 3 : Irradiateur γ .

Activité de la source

Quantité de radionucléides cobalt 60 ou césium 137 exprimée en becquerels, présente dans la source d'irradiation.

Note : Dans certains cas, l'activité de la source est exprimée en curies.

1 curie = $3,7 \times 10^{10}$ becquerels (cf. chapitre 11, page 152).

Cartographie de doses

Exercice effectué pour déterminer la répartition de la dose d'irradiation dans une charge de produits réels ou simulés de densité spécifiée disposée dans un *conteneur d'irradiation* selon une configuration définie.

Catégorie de produits

- Pour la stérilisation par exposition à un rayonnement gamma, produits de densité apparente similaire ayant la même *répartition de doses*.

- Pour la stérilisation par exposition à un rayonnement d'électrons, produits de *poids surfacique* maximum similaire ayant une même *répartition de doses*.

Circuit de produit

Itinéraire suivi par le produit dans un *irradiateur* pendant le traitement par rapport à la position de la source d'irradiation.

Conteneur d'irradiation

Conteneur le plus externe dans lequel le produit est irradié.

Densité apparente

Masse des produits et de tous les emballages associés présents dans le *conteneur d'irradiation* divisée par le volume déterminé par les dimensions de l'emballage externe.

Dose absorbée

Quantité d'énergie de rayonnement reçue par unité de masse de matière.

Note : L'unité de dose absorbée est le Gray (Gy), 1 gray est équivalent à l'absorption de 1 joule par kilogramme (1 gray = 100 rad) (cf. chapitre 11, page 152).

Dose cumulée

Somme des *doses absorbées* par le système concerné indépendamment du fait que l'exposition à un rayonnement soit continue ou discontinue.

Dose stérilisante

Dose absorbée exprimée en grays nécessaire pour être conforme à la norme EN 556.

- Audit de dose stérilisante : Mesure prise pour déceler si l'adaptation de la *dose stérilisante* est nécessaire.
- Répartition de la dose : Variation spatiale de la *dose absorbée* dans une région et une matière définies.

Dosimètre

Matière ou dispositif présentant une réponse mesurable et reproductible lors de l'irradiation et qui peut être utilisé pour mesurer la dose absorbée à un endroit donné.

Dosimétrie

Mesure de la dose absorbée au moyen de *dosimètres*.

- Système dosimétrique : Système comprenant les *dosimètres* et les appareils de mesure à utiliser pour la mesure de la dose.

Énergie des électrons

Énergie cinétique moyenne des électrons.

Faisceau d'électrons

Flux continu ou pulsé d'électrons à haute énergie.

- Courant moyen du faisceau : Courant moyen dans le temps produit par un générateur à faisceau d'électrons.

Irradiateur

Ensemble qui comprend la source d'irradiation, les mécanismes d'acheminement, les dispositifs et écrans de sécurité, et qui permet d'effectuer une stérilisation sûre et fiable.

- Irradiateur à fonctionnement continu : *Irradiateur* pouvant faire l'objet d'un chargement ou d'un déchargement de produits alors que la source est en fonctionnement.
- Irradiateur à fonctionnement discontinu : *Irradiateur* ne pouvant faire l'objet d'un chargement ou d'un déchargement de produits alors que la source radioactive est en fonctionnement.
- Opérateur de l'irradiateur : Société ou organisme responsable de la délivrance d'une dose spécifiée à des *dispositifs* (produits) médicaux.

Poids surfacique

Poids d'une section cylindrique correspondant à une unité de surface soit

- à travers le produit à l'intérieur de son emballage externe ;
- à travers le conteneur d'irradiation.

Note : L'unité de poids surfacique est le gramme par centimètre carré.

- Poids surfacique maximum : *Poids surfacique* d'une section cylindrique à la position de la valeur maximum.

Temps du cycle

Périodes présélectionnées du compteur commandant la durée de l'exposition au rayonnement.

Pour la stérilisation par la chaleur humide (normes EN 285 et EN 554)

Essais type

Série d'essais visant à établir les données de fonctionnement d'un type déterminé de *stérilisateurs*, avec vérification réalisée par un organisme indépendant.

Extraction de l'air

Extraction de l'air contenu dans la *chambre du stérilisateur* et dans la *charge*, suffisante pour assurer la *stérilisation*.

Gaz non condensables

Air ou autres gaz qui ne peuvent être condensés dans les conditions de stérilisation à la vapeur.

Orifice de purge

Orifice situé dans la partie la plus basse de la chambre du stérilisateur, pour permettre l'évacuation d'air/gaz non condensables ou l'air et le condensat de la chambre du stérilisateur.

Période plateau

Somme des temps d'égalisation et de maintien.

Note : La pression de timbre est stipulée sur le certificat de conformité fourni par le fabricant.

Température de timbre

Température maximale à laquelle l'appareil sous pression de vapeur peut fonctionner.

Température de la chambre

Température la plus basse régnant dans la chambre du stérilisateur.

Production de vapeur spécifique

Vapeur produite par un générateur autonome pouvant alimenter un ou plusieurs stérilisateurs.

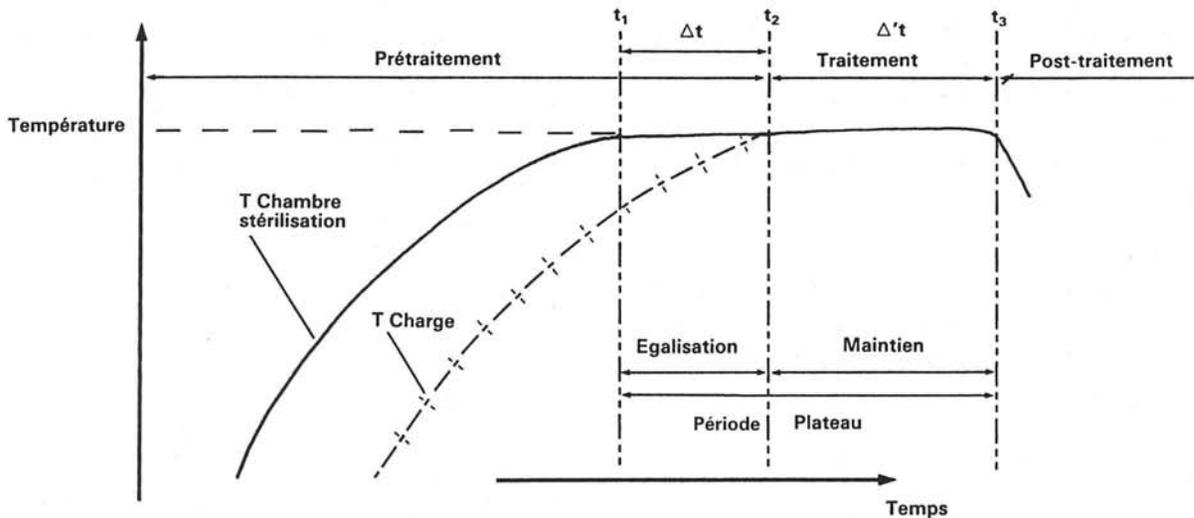


Figure 4 : Phases successives d'un cycle de stérilisation à la vapeur.

Pression absolue

Pression mesurée à partir du vide absolu.

Pression de calcul

Pression utilisée pour les calculs de conception d'un appareil sous pression.

Pression effective

Pression mesurée par rapport à la pression atmosphérique.

Pression de service

Pression régnant dans la chambre du stérilisateur pendant la période plateau d'un cycle de stérilisation.

Pression de timbre

Pression maximale à laquelle l'appareil sous pression de vapeur peut fonctionner.

Récipient à pression de vapeur

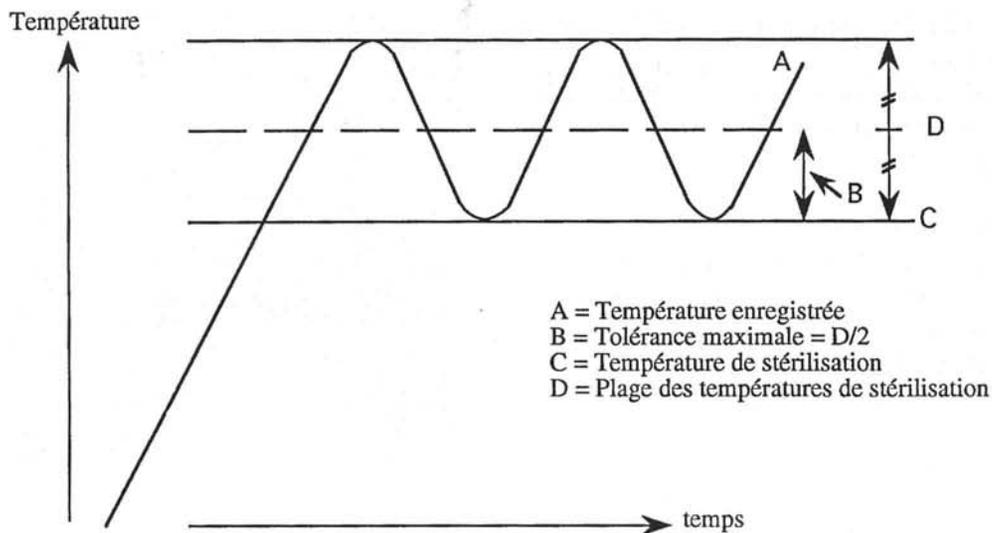
Terme collectif désignant la chambre du stérilisateur, la double enveloppe (si le système en comporte une), la(les) porte(s) et les éléments reliés en permanence directement à la chambre du stérilisateur.

Température de stérilisation

Température minimale de la plage des températures de stérilisation.

- Plage des températures de stérilisation : Plage des températures exprimées en tant que températures de stérilisation et températures maximales permises, qui peut régner dans la charge durant le temps de maintien.

Note : Ces températures sont usuellement indiquées en nombre entiers de degrés Celsius.



Plage des températures enregistrées

Figure 5 : Représentation graphique des définitions concernant la température de stérilisation.

Temps d'égalisation

Durée écoulée entre l'obtention de la *température de stérilisation* dans la *chambre du stérilisateur* et l'obtention de cette même température en tout point de la charge.

Temps de maintien

Durée pendant laquelle la température de tout point du *stérilisateur* est maintenue dans la *plage des températures de stérilisation*.

Note : Le *temps de maintien* intervient immédiatement après le *temps d'égalisation*. La durée du *temps de maintien* est fonction de la *température de stérilisation*.

Unité de stérilisation

Parallélépipède rectangle de 300 mm x 300 mm x 600 mm.

Vapeur saturée

Vapeur d'eau à une température correspondant au point d'ébullition du liquide d'origine ¹.

Vapeur saturée ou vapeur saturante sèche

Vapeur dont la température et la pression sont en correspondance avec la courbe de vaporisation de l'eau.

Note : Il s'agit d'un état idéal susceptible d'une transformation soit en vapeur surchauffée soit en vapeur humide. Cette transformation est quantifiée par la détermination de la valeur du titre de la vapeur.

Vapeur surchauffée

Vapeur dont la température, à une pression donnée, est supérieure à la température indiquée par la courbe de vaporisation de l'eau.

Note de l'auteur : Contrairement aux premiers documents de travail, la dernière rédaction en notre possession ne comporte pas de définition de la **double enveloppe**, alors que presque tous les stérilisateurs à vapeur modernes en sont équipés.

Nous en proposons la définition suivante : double enveloppe (ou double paroi) : enveloppe additionnelle, extérieure à la chambre de stérilisation, étanche, résistant à la pression.

DÉFINITIONS RELATIVES AUX SYSTÈMES POUR L'ESSAI DES STÉRILISATEURS

Systèmes biologiques (norme EN 866)

Collection de cultures reconnue

Autorité dépositaire internationale selon le Traité de Budapest sur la reconnaissance internationale

¹ - Se référer au diagramme d'état de l'eau au chapitre 8, figure 6, page 113.

du dépôt de micro-organisme aux fins de brevet et de réglementation.

- Numéro de collection de culture : Identification unique allouée par la *collection de cultures reconnue*.

Conditions de culture

Combinaison déclarée par le fabricant de conditions incluant le milieu de croissance avec la durée et la température d'incubation, utilisée pour promouvoir la germination, l'émergence et/ou la multiplication des *organismes d'essai*...

Courbe de survie

Représentation graphique de l'*inactivation* en fonction de l'augmentation de l'exposition aux conditions énoncées.

Dispositif d'épreuve de procédé²

Objet qui simule le cas le plus défavorable des conditions telles qu'elles sont indiquées pour l'(les) *agent(s) de stérilisation* dans les unités de matières à stériliser. L'objet est constitué de manière telle qu'un *indicateur biologique* puisse être disposé à l'endroit le plus difficile à atteindre par l'(les) *agent(s) de stérilisation*.

Note 1 : La conception du *dispositif d'épreuve de procédé* dépend du type d'objet à stériliser, ainsi que de la méthode de stérilisation. L'*indicateur biologique* ne devrait pas entraver le fonctionnement de la structure d'essai.

Note 2 : Dans certains *dispositif d'épreuve de procédé*, un porte-germes inoculé peut être utilisé en lieu et place d'un *indicateur biologique*.

Emballage primaire

Le système d'emballage qui protège le porte-germes inoculé des dommages et des contaminations sans empêcher la pénétration de l'(des) *agent(s) stérilisant(s)* (voir figure 6).

Emballage secondaire

Conteneur dans lequel les *indicateurs biologiques* sont emballés en vue de leur transport et de leur stockage.

Inactivation

Perte de l'aptitude des *organismes d'essai* à la germination, l'émergence et/ou la multiplication dans les *conditions de culture*.

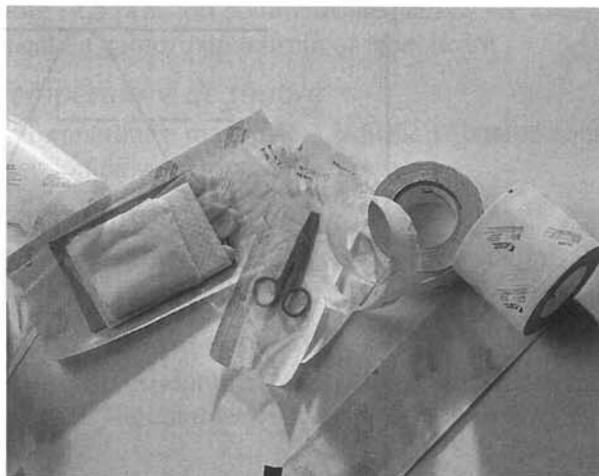


Figure 6 : Emballage primaire (document HARTMAN).

Index de croissance

Ratio, exprimé en pourcentage, du *compte viable* et du *compte total* sur la même suspension d'essai.

Indicateur biologique

Porte-germes inoculé contenu dans son *emballage primaire* prêt à l'emploi (voir figure 7).

Organisme d'essai

Micro-organismes utilisés pour la fabrication de porte-germes inoculés.

- *Compte total* : Nombre d'*organismes d'essai* par unité de volume d'une suspension, estimé par comptage direct en recourant à la microscopie optique.
- *Compte viable* : Nombre d'*organismes d'essai* viables par unité de volume d'une suspension, estimé par croissance de colonies distinctes dans les conditions de culture spécifiés.

Porte-germes

Matériau de support sur lequel les organismes d'essai sont déposés.

Porte-germes inoculé

Porte-germes sur lequel un nombre défini d'organismes d'essai a été déposé.

Spores

Endospores bactériennes.

² – Se référer à la définition du même mot dans le paragraphe « Définition des termes généraux », page 36.

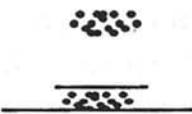
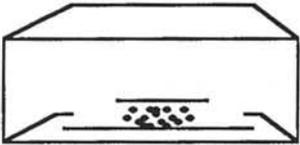
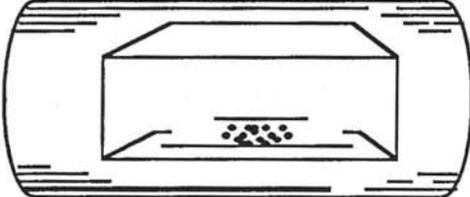
	Spores + Porte-germes	Porte-germes inoculé
	Porte-germes + emballage primaire	Indicateur biologique
	Indicateur biologique + Dispositif d'épreuve du procédé	Epreuve du procédé

Figure 7 : Relation entre les composants de systèmes d'essais biologiques (ref-pr EN 866).

Systèmes non biologiques (norme EN 867)

Réponse graduée

Modification visible progressive qui se manifeste en cas d'exposition à une ou plusieurs variables de procédé, permettant l'évaluation du niveau obtenu.

Point limite défini

Modification visible qui se manifeste après l'exposition à la (aux) variable(s) spécifiée(s) à un niveau égal ou supérieur à celui spécifié pour l'indicateur.

Réactif indicateur

Ingrédient actif ou combinaison d'ingrédients avant leur conversion en indicateur.

Système indicateur

Combinaison du réactif indicateur et de son substrat.

- Indicateur : *Système indicateur* dans la forme sous laquelle il est prévu de l'utiliser.

DÉFINITIONS RELATIVES À LA VALIDATION DE L'EMBALLAGE DE DISPOSITIFS STÉRILISÉS AU STADE TERMINAL (norme EN 868)

Barrière microbienne

Capacité du système d'emballage à empêcher la pénétration de micro-organismes dans des conditions de stockage spécifiées.

Compatibilité avec le procédé

Aptitude du matériau d'emballage, d'une part à résister au procédé de stérilisation prévu et d'autre part à permettre l'obtention des conditions exigées pour la stérilisation dans l'emballage final.

Compatibilité d'emballage

Aptitude du matériau d'emballage à réaliser la performance requise sans effet préjudiciable sur le produit.

Fermeture

Moyen utilisé pour fermer un emballage lorsqu'aucun *scellage* n'est réalisé ; par exemple par pliage répété de manière à obtenir une tortuosité.

- *Intégrité de la fermeture* : Propriété de la *fermeture* qui garantit qu'elle présente une *barrière microbienne* d'une efficacité au moins égale au reste de l'emballage.

Scellage

Assemblage de deux ou de plusieurs couches par l'utilisation d'adhésifs ou la fusion thermique d'une ou plusieurs couches.

- *Intégrité du scellage* : Propriété du *scellage* qui garantit que celui-ci présente une *barrière microbienne* d'une efficacité au moins égale au reste de l'emballage.
- *Solidité du scellage* : Résistance mécanique du *scellage*.

Qualification de conformité

Déclaration selon laquelle l'emballage satisfait aux exigences pour un emballage stérile, fondées sur le contrôle de la conformité à une norme EN pour le matériau d'emballage considéré.

Qualification de performance

Déclaration selon laquelle l'emballage satisfait aux exigences pour un emballage stérile, fondées sur le contrôle de la conformité du matériau d'emballage considéré (que ce matériau soit ou non spécifié dans une EN particulière) avec les exigences concernant chacune de ses propriétés essentielles.

Stérilisé au stade terminal

Expression qualifiant des produits stérilisés, scellés dans l'emballage dans lequel ils seront distribués en vue de l'utilisation.

DÉFINITIONS RELATIVES À L'ESTIMATION DE LA POPULATION DE MICRO-ORGANISMES SUR UN PRODUIT (pr EN 1174)

Charge microbienne

Population de micro-organismes viables sur un produit et/ou un emballage.

- *Charge microbienne estimée* : Valeur déterminée par le nombre de micro-organismes composant la *charge microbienne*, par application d'un facteur de compensation à un *comptage viable* ou *comptage de prétériorisation* selon l'efficacité de la méthode utilisée.
- *Estimation de la charge microbienne* : Procédé permettant de déterminer la *charge microbienne estimée*.

Comptage viable

Nombre de micro-organismes estimés par la croissance de colonies discrètes dans les *conditions de culture* établies.

- *Comptage de prétériorisation* : Nombre de micro-organismes viables déterminé dans des conditions spécifiées sur ou dans un *produit* préalablement à la stérilisation.

Conditions de culture

Combinaison déterminée d'un certain nombre de conditions, dont le milieu de croissance, avec les durées et températures d'incubation, utilisée afin de favoriser la germination, la sur-croissance et/ou la multiplication de la *charge microbienne*.

Produit

Terme générique utilisé pour décrire des matières premières, des produits intermédiaires, des sous-ensembles et des *dispositifs médicaux* finis.

Stérilisation et assurance de la qualité

Qui accepterait aujourd'hui de s'entendre reprocher l'absence de qualité de son activité ? La qualité, « on en a toujours fait », entend-on dès que l'on aborde ce sujet (voir figure 2).

Est-ce si sûr ?

LES NORMES DE LA SÉRIE NF EN 9000

Depuis une cinquantaine d'années, à cause de la généralité de ses applications, le concept de la qualité a été codifié selon des critères internationaux. Regroupés dans leur forme définitive depuis 1987, il constitue la série des normes ISO 9000, reproduites par le CEN sous les références EN/ISO 9001, EN/ISO 9002, EN ISO/9003, EN/ISO 9004 ; lesquelles sont précédées en France par les lettres NF puisque leur homologation en France a pour effet de remplacer toutes les normes françaises traitant les mêmes sujets.

Ces quatre normes définissent dans un cadre **contractuel** un modèle d'assurance de la qualité dans les **relations fournisseur-client**.

La norme NF X 50-120, étudiée plus loin, présente d'une façon générale la gestion et l'assurance de la qualité.

Les trois normes 9001, 9002 et 9003 décrivent des champs d'application spécifiques.

Lorsqu'il s'agit de **dispositifs médicaux** elles sont complétées par les normes EN 46001 et EN 46002 qui ajoutent des exigences particulières pour ce type de dispositifs.

La conformité aux exigences des normes de la série NF EN/ISO 9000 est attestée par un organisme tiers accrédité. Pour la délivrance de ces certificats de conformité aux normes d'Assurance - Qualité l'AFAQ (Association Française pour l'Assurance de la Qualité) créée en 1990 joue un rôle de premier plan.

GE MEDICAL SYSTEMS EUROPE
IS CERTIFIED ISO 9001



ISO 9001 certification witnesses GE Medical Systems' commitment to a tradition of quality for its customers. This certification is a mandatory stage for compliance with the European Medical Devices Directive.



GE Medical Systems

Figure 1 : Fac-similé d'une attestation de qualification ISO 9001.

CHARTRE PROFESSIONNELLE DES ADHERENTS DU SNITEM

CHAQUE ADHERENT DU SNITEM

Est un **Industriel de Qualité**

- par la conscience de ses responsabilités
- par la qualité de son organisation
- par la qualité de ses produits
- par la qualité de ses services

Est **solidaire** de la Profession et **porteur** de son image

Est un **partenaire efficace** des différents acteurs de la Santé

Conçoit et fabrique des produits conformes aux normes nationales et internationales

Coopère avec les organismes de recherche

Participe aux groupes de travail, aux réunions et assemblées du SNITEM qui définissent et mettent en œuvre les actions communes

Assure un soutien aux autres adhérents

Contribue au rayonnement de l'Industrie Française de la Santé avec une ambition européenne et internationale.

**NOUS, ADHERENTS DU SNITEM,
INDUSTRIELS DE QUALITE
AU SERVICE DE LA SANTE,
AFFIRMONS ETRE LES PARTENAIRES
PRIVILEGES**

de nos clients

c'est-à-dire :

- être réceptifs à leurs besoins et à leurs suggestions
- proposer les meilleures solutions techniques
- innover en développant nos recherches technologiques
- fournir des matériels et services fiables et de qualité

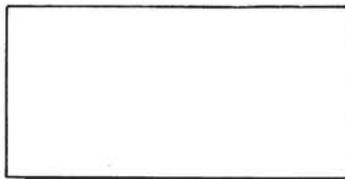
des instances officielles et des institutions de santé

c'est-à-dire :

- *entretenir un dialogue constructif* nécessaire au progrès de la Santé
- améliorer l'efficacité du système de Santé en proposant des technologies nouvelles plus performantes
- coopérer avec les organismes de recherche à des programmes ambitieux et réalistes
- participer activement aux travaux de normalisation et d'homologation

pour améliorer la Santé et la Qualité de la vie

LES INDUSTRIELS S'ENGAGENT



SNITEM - Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales

39/41 Rue Louis Blanc 92400 COURBEVOIE

S 92038 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

Tel : 33 (1) 47 17 63 88 Fax : 33 (1) 47 17 63 89

Figure 2 : Charte Qualité du SNITEM.

La norme **9001**, qui est la plus générale, est applicable lorsque la conformité à des exigences spécifiées est à assurer par le fournisseur pendant plusieurs phases englobant : la **conception**, le **développement**, la **production**, l'**installation** et le **soutien après la vente**.

La seconde, **9002** est limitée à la conformité des exigences spécifiées à assurer par le fournisseur pendant la **production** et l'**installation**.

La troisième, **9003**, est limitée à la conformité à des exigences spécifiées à assurer par le fournisseur uniquement lors des **contrôles** et **essais finaux**.

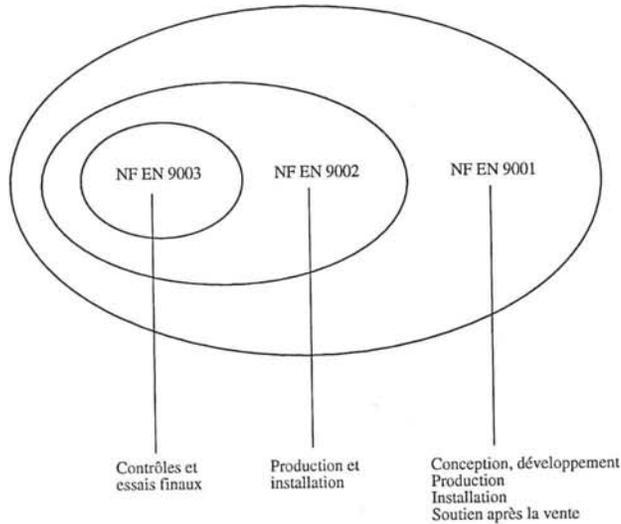


Figure 3 : Champ d'application des normes de la série NFEN/ISO 9000.

DÉFINITIONS DES TERMES GÉNÉRAUX CONCERNANT LA QUALITÉ - NF X 50-120

Pour éviter toute ambiguïté, les définitions des termes généraux concernant la qualité ont elles-mêmes été normalisées (norme NF X 50-120 dont la correspondance internationale est ISO 8402). Quelques définitions de termes de pratique courante en ont été extraites :

Qualité

Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

Assurance de la qualité

Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appro-

priée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

Il est important de différencier le concept « Qualité » qui est attribué à une entité : produit, activité, processus, organisme... de celui d' « Assurance de la Qualité ».

Le tableau I aide à mieux comprendre la différence entre ces deux concepts.

TABLEAU I
QUALITÉ ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ

	Qu'est-ce pour le client ?	Sur quoi porte-t-elle ?	Objectif
Qualité	Satisfaction	Produit	Zéro défaut
Assurance de la qualité	Confiance	Organisation	Zéro impasse

Selon D. Abdelaziz.

Maîtrise de la qualité

Techniques et activités à caractère opérationnel utilisées en vue de répondre aux exigences relatives à la qualité.

Gestion de la qualité

Aspect de la fonction générale de la gestion qui détermine la politique qualité (orientations et objectifs généraux d'une entreprise) et la met en œuvre.

Système qualité

Ensemble de la structure organisationnelle, des responsabilités, des procédures et des ressources pour mettre en œuvre la gestion de la qualité.

Manuel qualité

Document décrivant les dispositions générales prises par l'entreprise pour obtenir la qualité de ses produits ou services ¹.

Plan qualité

Document énonçant les modes opératoires, les ressources et la séquence des activités liées à la qualité, se rapportant à un produit, service, contrat ou projet particulier.

Audit qualité

Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, et si

1 - A titre d'exemple, un tel manuel ayant pour objet le bon fonctionnement d'une stérilisation centrale a été réalisé au CHR d'Orléans sous la direction de J. Lebas et publié aux Éditions Soparco - juillet 1991.

ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs.

Surveillance de la qualité

Vérification et suivi permanent de l'état des procédures, méthodes, conditions d'exécution, procédés produits et services et analyse des résultats enregistrés par comparaison au référentiel en vue de s'assurer que les exigences spécifiées pour la qualité sont en voie d'être remplies.

Traçabilité

Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité, ou d'articles ou activités semblables, au moyen d'une identification enregistrée.

Fournisseur, synonyme de Fabricant (Directive Européenne Dispositifs Médicaux 93/42)

Personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.

Les obligations qui s'imposent aux fabricants s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre. Cela ne s'applique pas à la personne qui, sans être fabricant aux termes du premier alinéa, assemble ou adapte conformément à leur destination des dispositifs déjà mis sur le marché, pour un patient individuel.

CONSÉQUENCES DE LA NORME NF EN 29002 POUR LES SERVICES DE STÉRILISATION

Considérés comme étant dans le champ de la directive relative aux dispositifs médicaux, et, à ce titre classés II a, les stérilisateur destinés à fonctionner « **dans l'environnement du patient** » ne pourront être mis sur le marché à partir du 14 juin 1998 que s'ils sont revêtus de la marque CE.

Les conditions d'apposition de ce marquage par le constructeur ont été étudiées au chapitre 1.

La plupart des constructeurs déjà autorisés à apposer la marque NF médical sur certains de leurs

stérilisateur ont choisi la procédure d'**assurance qualité de la production**, relevant de la norme EN/ISO 9002.

Si ce n'est déjà le cas, tous les services de stérilisation, qu'ils soient centralisés ou non, se plieront aux mêmes exigences que celles qui sont applicables à son fournisseur extérieur, c'est en s'inscrivant dans la logique de cette démarche que les normes précédemment citées ont fait l'objet d'une lecture rapportée à la stérilisation par un groupe de travail présidé par D. Goulet au sein du sous-comité A3 du GPEM/SL² dont les conclusions ont fait l'objet d'un volume intitulé *Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charges à protection perméable*, sous-titré : Guides et documents types annexe : « **Bonnes pratiques de stérilisation** » publié en 1993 au Journal Officiel dans la collection Marché public sous la référence N° 5708 duquel sont extraits *in extenso* les rubriques étudiées :

Responsabilités de la direction de la stérilisation

Les responsabilités et l'autorité doivent être définies sans équivoque. La politique, les objectifs et l'engagement du praticien responsable du service de Stérilisation, en matière de qualité, doivent être définis et mis par écrit. Le responsable du service de Stérilisation doit assurer que cette politique est comprise, mise en œuvre et entretenue à tous les niveaux de l'organisation.

Système qualité

Le système qualité doit être documenté afin de s'assurer que tout objet traité au niveau du Service de Stérilisation est conforme aux exigences spécifiées.

Trois catégories de documents doivent être établies :

- manuel qualité, permettant de démontrer les moyens utilisés pour atteindre les 18 exigences de la norme ;
- plans de procédure ;
- plans de référence, réunissant les originaux des documents contrôlés.

Revue de contrat

Toute nouvelle demande de produit à traiter en Stérilisation Centrale doit faire l'objet d'une analyse

2 - GPEM/SL : Groupement Permanent d'Études des Marchés d'équipements et de fournitures des centres de Soins et des Laboratoires. Ce groupement fait partie de la Commission Centrale des Marchés, elle-même rattachée au Ministère des Finances.

systématique, afin de s'assurer que les exigences des deux parties (demandeur et prestataire de service) sont comprises mutuellement, et réalisables. Elle doit faire l'objet d'un document écrit.

Maîtrise des documents

Les procédures doivent être tenues à jour et maîtrisées par la Direction de la Stérilisation.

Cette maîtrise doit assurer que les éditions pertinentes des documents appropriés sont disponibles à tous les endroits où les opérations essentielles au fonctionnement efficace du système qualité sont effectuées, et que les documents périmés sont aussitôt enlevés de tous les points de diffusion ou d'utilisation.

Achats (approvisionnement en stérilisation)

Le service de stérilisation doit assurer que tout produit qu'il se procure auprès d'un fournisseur est conforme aux exigences spécifiées (normes, pharmacopée, cahier des clauses techniques particulières, ...).

Si une partie des opérations est confiée à un sous-traitant, le praticien responsable de la stérilisation devra sélectionner le sous-traitant sur la base de son aptitude à satisfaire aux exigences de la sous-commande, lesquelles incluent des exigences relatives à la qualité.

Produit fourni par « l'acheteur » : réception des articles en provenance des blocs opératoires, services des soins, ...

Le service de Stérilisation doit tenir à jour les procédures de vérification, de stockage et de maintenance du produit fourni par les blocs opératoires, services de soins, ... et destiné à être incorporé dans les articles préparés en stérilisation (conteneurs, nécessaires de soins, ...).

Tout produit perdu, endommagé, ou bien impropre à l'utilisation doit être enregistré et signalé au service auquel il était destiné.

Identification et traçabilité du produit

Tout article reçu en stérilisation doit pouvoir être identifié, de la phase de production à celle de la livraison ; pour cela, une procédure d'identification doit être établie et appliquée.

Maîtrise des procédés

Les procédés de production et d'installation ayant une incidence directe sur la qualité doivent être identifiés, et faire l'objet de procédures écrites.

La Direction de la Stérilisation doit s'assurer que ces procédés sont mis en œuvre dans des conditions maîtrisées.

Contrôles et essais

Toutes les étapes de traitement des objets à stériliser, de la réception en Stérilisation à la livraison aux Unités Fonctionnelles doivent faire l'objet de contrôles.

Maîtrise des équipements de contrôle, de mesure et d'essai

Les équipements de contrôle, de mesure et d'essai utilisés pour démontrer que le niveau d'assurance de stérilité est atteint, doivent être maîtrisés, étalonnés et maintenus en condition.

État des contrôles et des essais

Les articles composant la charge qui a été acceptée en sortie du stérilisateur doivent pouvoir être identifiés sans ambiguïté, et distingués de ceux pour qui la procédure de libération de la charge n'a pas encore été appliquée, ou distingués de ceux qui composent une charge qui n'a pas été acceptée. La libération d'une charge de stérilisateur doit faire l'objet d'une consigne écrite et signée par une personne habilitée.

Maîtrise du produit non conforme

Tout mesure doit être prise pour qu'un article jugé non conforme aux exigences spécifiées, à un stade ou à un autre de son traitement : réception, lavage, conditionnement, stérilisation et stockage, ne puisse être utilisé par inadvertance.

Tout nouveau traitement appliqué à un produit non conforme doit être suivi d'une vérification ou d'un contrôle.

Actions correctives

Les raisons ayant entraîné la non-conformité d'un produit aux exigences spécifiées doivent être recherchées, analysées et on doit y remédier par des actions correctives.

Les modifications des procédures qui résultent des actions correctives doivent être enregistrées et mises en œuvre.

Manutention, stockage, conditionnement et livraison

Des procédures concernant les conditions de stockage des articles reçus en Stérilisation, leur manipulation à tous les stades du traitement, leur conditionnement, les conditions de stockage après stérilisation, jusqu'aux conditions de livraison aux Unités Fonctionnelles doivent être établies et respectées.

Enregistrements relatifs à la qualité

Les enregistrements relatifs à la qualité, y compris ceux établis par les sous-traitants doivent être tenus à jour pour démontrer que la qualité requise est obtenue et que le système qualité fonctionne efficacement.

L'identification, la collecte, l'indexage, le classement, l'archivage et la destruction de ces enregistrements doivent faire l'objet de procédures.

Audits qualité interne

Afin de déterminer l'efficacité du système qualité, et de vérifier si les activités relatives à la qualité sont conformes aux dispositions prévues, des audits qualité internes doivent être instaurés.

Formation

Les besoins en formation de tout personnel chargé d'une activité ayant une incidence sur la qualité doivent être identifiés et suivis d'une formation effective.

Les personnes chargées d'accomplir des tâches particulières doivent être qualifiées sur la base d'une formation initiale, d'une formation complémentaire et/ou d'une expérience appropriée selon les exigences.

Techniques statistiques

Cette mesure ne s'applique pas en Stérilisation dans la mesure où tout article traité dans le service doit faire l'objet d'une vérification unitaire.

S'agissant de **dispositifs médicaux**, les exigences des normes générales 9001 et 9002 ont été complétées par des **exigences particulières** décrites dans les normes EN 46001 et EN 46002, complétées par un guide d'application sous la référence EN 724.

Ces exigences sont énumérées dans le paragraphe suivant puisque :

- les stérilisateurs utilisés dans l'environnement du patient (hôpitaux, ...) sont couverts par la directive européenne 93/42 sur les dispositifs médicaux,
- si les stérilisateurs ne sont pas sous sa responsabilité directe, le pharmacien qui dispense des objets stériles doit connaître les exigences auxquelles sont soumis ses fournisseurs de produits stériles.

EXIGENCES PARTICULIÈRES VISÉES PAR LES NORMES EN 46001 ET NF 46002

Ces exigences particulières sont des exigences **supplémentaires** applicables aux dispositifs médicaux. Les extraits les plus importants sont reproduits ci-dessous ; la lecture en est ardue, mais elle constitue un passage obligé.

Responsabilité de la direction

Le fournisseur doit décrire dans un document la responsabilité, l'autorité et les relations de tout le personnel qui dirige, effectue et vérifie les tâches pouvant affecter la qualité.

Système qualité

Le fournisseur doit établir dans un document les exigences spécifiées.

Note : Si la présente norme européenne sert à établir la conformité avec les exigences réglementaires, il est recommandé que les exigences spécifiées comprennent les exigences correspondantes à la réglementation.

Le fournisseur doit établir et tenir à jour un fichier contenant les documents définissant la conception, la formulation, les spécifications, les procédés complets de fabrication, les exigences en matière d'assurance qualité et l'étiquetage de chaque type/modèle de dispositif médical, ou donner l'emplacement de conservation de ces informations.

Données d'entrée de la conception

Le fournisseur doit incorporer des exigences concernant la sécurité des dispositifs médicaux comme données d'entrée de la conception.

Vérification de la conception

Le fournisseur doit décrire dans des documents les exigences relatives à la vérification de la conception et tenir à jour les enregistrements qui s'y rapportent y compris ceux qui ont nécessité une investigation clinique.

Maîtrise des documents

Le fournisseur doit définir la période durant laquelle une copie au moins des documents primés doit être conservée. Cette période doit donner l'assurance que les spécifications de fabrication des dispositifs médicaux sont disponibles durant une durée au moins égale à celle de la durée de vie du dispositif médical définie par le fournisseur.

Données d'achats

Le fournisseur doit conserver des copies des spécifications de tous les produits achetés dont les défaillances pourraient empêcher le dispositif médical de satisfaire à ses exigences spécifiées.

Identification et traçabilité du produit

Le fournisseur doit établir, décrire dans un document et tenir à jour les procédures pour la traçabilité. Les procédures doivent définir les exigences de traçabilité et faciliter les actions correctives.

Le fournisseur doit établir et tenir à jour des procédures visant à assurer que les dispositifs médicaux reçus pour une remise en l'état, sont, à tout moment, distingués de la production normale.

Maîtrise des procédés

Personnel

Le fournisseur doit établir, décrire dans un document et tenir à jour les exigences en matière de santé, propreté et habillement du personnel dans les cas où un contact du personnel avec le produit ou l'environnement peut avoir une incidence négative sur la qualité du produit.

Maîtrise de l'environnement dans l'entreprise

Pour les dispositifs médicaux fournis à l'état stérile ou, fournis à l'état non stérile et destinés à être stérili-

lisés avant leur utilisation, ou pour lesquels la propreté microbiologique et/ou particulière, ou d'autres conditions d'environnement, présentent une importance dans le cadre de leur utilisation, ou pour lesquels les conditions d'environnement présentent une importance lors de la fabrication, le fournisseur doit établir et décrire dans un document les exigences concernant l'environnement auquel le dispositif est exposé. Les conditions d'environnement doivent être maîtrisées et/ou surveillées, s'il y a lieu.

Propreté du produit

Le fournisseur doit établir, décrire dans des documents et tenir à jour les exigences relatives à la propreté du produit si :

- le produit est nettoyé par le fournisseur avant sa stérilisation et/ou son utilisation prévue, ou
- le produit est fourni à l'état non stérile et qu'il doit être soumis à une procédure de nettoyage avant sa stérilisation et/ou son utilisation prévue, ou
- le produit est fourni pour être utilisé non stérile et sa propreté a de l'importance sur l'utilisation,
- des agents de traitement doivent être éliminés du produit pendant sa fabrication.

S'il y a lieu, le produit nettoyé conformément aux deux premiers alinéas ci-dessus ne doit pas nécessairement être soumis aux exigences particulières précédentes relatives au personnel et à la maîtrise de l'environnement pour sa fabrication avant la procédure de nettoyage.

Maintenance

Le fournisseur doit établir et décrire dans un document les exigences relatives aux activités de maintenance quand celles-ci peuvent avoir un effet négatif sur la qualité du produit. On doit conserver les enregistrements concernant cette maintenance.

Installation

S'il y a lieu, le fournisseur doit établir et décrire dans un document les instructions pour l'installation et la vérification du dispositif médical vis-à-vis de critères d'acceptation définis.

Les documents concernant l'installation et la vérification effectuées par le fournisseur ou par son représentant autorisé doivent être conservés.

Quand le contrat autorise une installation différente de celle du fournisseur ou de son représentant autorisé, le fournisseur doit donner à l'ache-

teur des instructions écrites pour l'installation et la vérification.

Procédés spéciaux

Le fournisseur doit assurer que les enregistrements relatifs à la qualité identifient :

- les instructions de travail utilisées,
- la date à laquelle ce procédé spécial fut utilisé,
- l'identité de l'utilisateur de ce procédé spécial.

Additif pour les dispositifs médicaux stériles

Le fournisseur doit soumettre les dispositifs médicaux à une procédure de stérilisation validée, puis enregistrer tous les paramètres relatifs à la maîtrise de la procédure de stérilisation.

Maîtrise du produit non conforme

Le fournisseur doit s'assurer que le produit non conforme est accepté par concession seulement si les exigences réglementaires sont remplies. L'identité de la personne autorisant la concession doit être enregistrée.

Si un produit a besoin d'être retouché, le fournisseur doit décrire dans des documents par le biais d'une instruction de travail qui a été soumise à la même procédure d'acceptation et d'autorisation que l'instruction de travail originale.

Actions correctives

Le fournisseur doit établir et tenir à jour dans un document le système d'information en retour permettant une alerte précoce déclenchée par des problèmes affectant la qualité et pour en introduire les éléments dans le système d'action corrective.

Si la présente norme européenne sert à vérifier la conformité avec des exigences réglementaires, qui exigent un système de surveillance après vente, cette procédure doit faire partie du système d'information en retour.

Toutes les informations en retour y compris les rapports de réclamation des acheteurs et les produits retournés doivent faire l'objet de documents, d'investigations, d'interprétations de recueil et circulation d'informations selon les procédures définies par une personne désignée.

Si une réclamation d'acheteur n'est pas suivie d'une action corrective, la raison doit être enregistrée.

Le fournisseur doit tenir à jour les enregistrements de toutes les investigations liées aux réclamations. Quand l'investigation constate que les

activités très en amont ont été influencées sur l'objet de la réclamation, une copie du rapport doit être envoyée aux personnes liées à ces activités.

Le fournisseur doit établir et tenir à jour un enregistrement relatif à chaque lot de dispositifs médicaux qui donne la traçabilité et qui identifie la quantité fabriquée et la quantité délivrée pour la distribution. L'enregistrement du lot doit être vérifié et autorisé.

Lorsque la présente norme européenne est utilisée pour prouver la conformité avec les exigences réglementaires, le fournisseur doit établir un document et tenir à jour les procédures pour notifier à l'autorité réglementaire tout incident qui doit faire l'objet d'un rapport.

Le fournisseur doit établir, décrire dans des documents et tenir à jour les procédures d'envoi des fiches d'avertissement et de rappel des dispositifs médicaux. Ces procédures doivent pouvoir être appliquées à tout moment.

Si la fiche d'avertissement se rapporte à la sécurité ou à un dispositif médical qui ne satisfait pas aux exigences réglementaires, une copie de cette fiche d'avertissement doit être envoyée à l'autorité appropriée dès sa publication.

Manutention, stockage, conditionnement et livraison

Le fournisseur doit établir et tenir à jour des procédures écrites relatives à la maîtrise des produits ayant une durée de conservation limitée ou nécessitant des conditions de stockage particulières. Ces conditions de stockage particulières doivent être maîtrisées et enregistrées.

S'il y a lieu, des dispositions spéciales doivent être prévues pour la manutention du produit utilisé afin d'éviter toute contamination d'autres produits, de l'environnement de fabrication et du personnel.

Le fournisseur doit concevoir, évaluer, et s'il y a lieu, contrôler l'emballage de chaque type de dispositif médical pour assurer qu'il est protégé.

Le fournisseur doit contrôler les étiquettes (y compris leur libellé) et l'étiquetage pour garantir que les exigences spécifiées correspondantes sont remplies.

Additif pour les dispositifs médicaux stériles

Le fournisseur doit établir et tenir à jour des procédures visant à assurer que :

- le dispositif médical est présenté dans un emballage qui maintient la stérilité du dispositif

médical sauf pour les dispositifs médicaux dont les seules surfaces internes doivent être stériles et dont la conception assure la stérilité de ces surfaces internes ;

- le dispositif médical peut être présenté de manière aseptique ;
- l'emballage, ou le dispositif médical, si seule la surface intérieure est stérile, montre clairement qu'il a été ouvert.

Enregistrements relatifs à la qualité

Le fournisseur doit conserver les enregistrements relatifs à la qualité pendant une durée équivalente à la durée de vie du produit qu'il a définie, cette durée ne devant **pas être inférieure à deux ans**³ à partir de la date à laquelle il a expédié le produit.

Le fournisseur doit établir et tenir à jour un enregistrement relatif à chaque lot de dispositifs médicaux qui donne la traçabilité et qui identifie la quantité fabriquée et la quantité délivrée pour la distribution. L'enregistrement du lot doit être vérifié et autorisé.

Note : Un lot peut n'être constitué que par un seul dispositif médical.

Audits qualité interne

Le fournisseur doit s'assurer que tout membre du personnel qui doit travailler dans des conditions spéciales d'environnement ou qui utilise des procédés spéciaux ou des fonctions spéciales a été formé de façon appropriée ou bien a été encadré par une personne formée.

Techniques statistiques

Le fournisseur doit établir et tenir à jour des procédures visant à assurer que les méthodes d'**échantillonnage**³ font l'objet d'examen réguliers en tenant compte des rapports relatifs aux produits non conformes, au rapport des audits qualité, aux informations en retour et toute autre considération appropriée.

L'aridité de ces énumérations a été tempérée par des formulations lapidaires dont l'une citée par J. Calot est :

La qualité c'est :

« *Écrire ce que l'on va faire
Faire ce que l'on a écrit
Prouver ce que l'on a fait* »

SUR LA DÉFINITION DE LA STÉRILITÉ ET L'ÉTIQUETAGE « STÉRILE »

L'inactivation des micro-organismes par les procédés de stérilisation peut le plus souvent être représentée par une loi exponentielle. Cela signifie **qu'il existe toujours une probabilité finie qu'un micro-organisme survive**, quelle que soit l'efficacité du traitement appliqué.

Cette probabilité suit la loi de Poisson, qui permet de calculer la probabilité P de trouver au moins une unité stérile dans un lot de n unités testées, prélevées au hasard dans un lot contenant un pourcentage p d'unités non stériles.

La probabilité de détection P est liée à la probabilité p de présence d'unités non stériles, supposées uniformément réparties dans la charge par la relation de Davies-Fishburn :

$$P = (1 - p)^n$$

dans laquelle n est le nombre d'unités composant l'échantillon prélevé.

Supposons que l'on place 100 000 objets identiques dans un stérilisateur. A la fin du cycle de stérilisation des objets, une petite fraction (0,01 % par exemple) peut ne pas être stérile. Cependant, chacun des objets pris individuellement est soit stérile, soit ne l'est pas.

Considérons le lot des 100 000 objets. Il n'est possible de quantifier l'efficacité de la stérilisation que par la probabilité de trouver un objet non stérile. Si cette probabilité est 10^{-4} , le nombre d'objets non stériles, parmi les 100 000, sera de dix.

Le seul moyen de vérifier si un objet n'est pas stérile est de pratiquer sur lui un essai de stérilité. Comment vérifier que la probabilité, P, de trouver une unité non stérile, dans l'exemple choisi, est de 10^{-4} ?

Peut-on cerner ce nombre en testant un échantillon choisi au hasard dans le lot ?

Le tableau II donne la probabilité de trouver au moins un objet stérile dans un échantillon de n

³ - Souligné par l'auteur.

TABLEAU II
PROBABILITÉ P DE TROUVER AU MOINS UN OBJET NON STÉRILE
DANS UN ÉCHANTILLON DE TAILLE n

Pourcentage p d'unités non stériles dans le lot	Nombre d'unités testées (n)					
	20	50	100	500	1000	10000
0,001	0,00019	0,00049	0,00099	0,00498	0,00995	0,09516
0,005	0,00099	0,00249	0,00498	0,02469	0,04877	0,39346
0,01	0,00199	0,00498	0,00995	0,04877	0,09516	0,63212
0,05	0,00995	0,02469	0,04877	0,22119	0,39346	0,99326
0,1	0,0198	0,04877	0,09516	0,39346	0,63212	0,99995
0,5	0,09516	0,22119	0,39346	0,91791	0,99326	1,00000
1	0,18126	0,39346	0,63212	0,99326	0,99995	1,00000
5	0,63212	0,91791	0,99326	1,00000	1,00000	1,00000
10	0,86466	0,99326	0,99995	1,00000	1,00000	1,00000

objets choisis au hasard en fonction du nombre d'objets non stériles dans le lot pour plusieurs tailles d'échantillons ($20 < n < 10\ 000$).

Pour une probabilité P de 10^{-4} , le pourcentage d'objets non stériles est 0,01 %. D'après ce tableau, si l'on fait des tests de stérilité sur 10 000 objets, la probabilité de trouver un objet non stérile sur le 10 000 essayés ne sera que de 63 %.

Cette faible probabilité permet de concevoir les limites théoriques de l'essai de stérilité, auxquelles viennent s'ajouter des limites pratiques, telles que la contamination accidentelle et le coût des essais.

Le niveau d'exigence fixé par la norme EN 556 pour qu'un dispositif médical puisse être étiqueté « STÉRILE » est le même que celui retenu par les Pharmacopées européennes et américaines, il est que la **probabilité théorique** qu'un micro-organisme viable présent sur ce dispositif soit **égale ou inférieure à 10^{-6}** .

Il s'ensuit que la **stérilité** d'un produit soumis à l'opération de stérilisation **ne peut être garantie**, et que la stérilité de la population de produits traités dans le stérilisateur doit être **définie en terme de probabilité d'existence d'un produit non stérile** dans cette population.

A l'hôpital un responsable, et lui seul, le **pharmacien**, responsable au sens de la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 engage sa responsabilité en **certifiant stérile** un objet qui a été soumis à un traitement de stérilisation. Selon le code pénal, cette responsabilité est engagée dès la date de parution au Journal Officiel du

texte de loi, même en l'absence de décrets d'application.

Dans l'industrie productrice de dispositifs médicaux, la responsabilité du fabricant, le plus souvent un pharmacien, est définie par l'article L 596, R 5107-1, R 1113 et R 1113-2 du **Code de la Santé Publique**.

Le pharmacien qui certifie qu'un produit est stérile sait qu'il assume un risque statistique, qu'il connaît, de non-stérilité vis-à-vis d'un usager qui, ne possédant généralement pas une formation théorique approfondie sur ce sujet, considère que ce produit ne peut être que totalement exempt de micro-organisme pathogène.

Dans l'industrie pharmaceutique, ou plus généralement l'industrie productrice de dispositifs médicaux, il n'est pas toujours possible de stériliser le produit au stade terminal dans son conditionnement final (définition incluse dans la norme EN 868).

Dans ce cas, on a recours en alternative au **conditionnement aseptique**. Cette méthode est notamment utilisée lorsque le produit, et/ou son emballage, du fait de leur fragilité ne supporterait pas sans risque de dégradation les conditions qu'imposerait la validation d'un traitement de stérilisation.

C'est pourquoi l'exigence requise par la norme a été modulée par la note figurant dans le paragraphe 4.1 de cette norme :

« Dans certains cas, l'utilisation d'une probabilité supérieure à celle spécifiée dans la présente

norme peut être acceptée par les autorités réglementaires.

Ces cas particuliers nécessitent de prendre en considération d'une part la compatibilité du dispositif médical avec les méthodes de stérilisation reconnues et d'autre part la preuve d'un bénéfice apporté aux soins du patient.

Il est impossible d'envisager tous ces cas particuliers dans le cadre d'une norme, mais il existe des mécanismes au sein des systèmes de réglementation permettant leur acceptation. »

Cette note prend en considération : « **la preuve d'un bénéfice apporté aux soins du patient** », ce qui pose explicitement le problème en termes du moindre inconvénient entre le risque lié à une contamination résiduelle supérieure à 10^{-6} et celui inhérent à la dégradation du produit et/ou de son emballage.

Elle comporte un deuxième volet qui est l'examen de la **faisabilité** et du **rapport coût du progrès technique** au regard du **bénéfice apporté aux soins**.

Certains dispositifs médicaux étiquetés « STÉRILE », le sont-ils ? Doivent-ils impérativement être stériles ? Un niveau de contamination microbienne de 10^{-4} (par exemple) serait-il suffisant ?

Voici des questions à trancher lors des débats de demain.

B. Nystroem, microbiologiste suédois, propose que ce soit la tâche du corps médical au niveau international de fixer les niveaux maxima de contamination microbienne pour tel ou tel dispositif destiné à tel ou tel usage.

Il y a une dizaine d'années, dans l'industrie pharmaceutique l'obtention par conditionnement aseptique d'un NAS³⁴ (Niveau d'Assurance de Stérilité) au moins égal à 10^{-3} était considéré comme une bonne performance. Aujourd'hui, des essais entrepris par de grands laboratoires pharmaceutiques ont montré que l'on peut atteindre par la voie du conditionnement aseptique un NAS de 10^{-5} et même parfois de 10^{-6} en utilisant les techniques les plus performantes selon des procédures très rigoureuses. Ces progrès ont, bien sûr, un **coût élevé** que la note citée ci-dessus, figurant dans la norme EN 556, invite à prendre en considération.

Les conséquences industrielles, financières, et commerciales des possibilités autorisées par cette note sont tellement considérables qu'elle devrait vraisemblablement faire prochainement l'objet d'importants travaux dans les commissions techniques européennes de normalisation.

Dans le cadre de ces débats il a été proposé de classer les dispositifs médicaux en trois familles :

- les dispositifs critiques. Ce sont ceux qui sont introduits sous la surface du corps par pénétration à travers la peau ou les muqueuses, ou reliés à un autre objet pénétrant la peau ou les muqueuses. Ces dispositifs doivent obligatoirement être stériles,
- les dispositifs semi-critiques. Ce sont ceux qui entrent en contact avec les muqueuses ou la peau lésée, mais sans effraction,
- les dispositifs non critiques. Ce sont ceux qui entrent seulement au contact avec la peau intacte.

Les dispositifs semi-critiques ou non critiques pourraient avoir des niveaux de contamination microbiologique résiduelle supérieurs à 10^{-6} , par exemple 10^{-3} . Toutefois, conformément aux dernières discussions du comité technique *ad hoc* du CEN, il ne serait plus question de dérogation pour l'étiquetage STÉRILE au NAS 10^{-6} . Reste à définir les autres niveaux qui seraient retenus et leur appellation.

Le contrôle du niveau 10^{-6} par **examen du produit fini** se heurte à une **double impossibilité**, l'une **théorique : l'échantillonnage**, l'autre **pratique : les faux positifs**.

Par conséquent, **seul le respect des bonnes pratiques de fabrication** permet de s'assurer de la qualité du résultat.

A notre avis, une autorité judiciaire qui aurait à se prononcer sur un cas supposé de non-stérilité d'un produit devrait fonder son jugement sur le seul examen satisfaisant ou non des bonnes pratiques de fabrication. Cet avis est fondé sur la philosophie des directives européennes axée sur les exigences essentielles, qui sont examinées en utilisant comme référentiel les normes européennes harmonisées. Celles qui traitent des procédés de stérilisation insistent toutes sur la **prévalence de la validation du procédé** et le **respect des procédures** exposées dans leurs annexes constituant autant de guides d'application.

LES BONNES PRATIQUES DE STÉRILISATION

Le niveau d'assurance de la qualité stérile fixé par les Pharmacopées Européenne et Internationale et par la norme européenne EN 556, est un **niveau si élevé** (10^{-6}) que son contrôle par l'examen du produit fini se heurte aux impossibilités citées ci-dessus.

4 – Niveau d'Assurance de Stérilité, en anglais : SAL : Sterility Assurance Level.

A ce très haut niveau de qualité, **1 ppm**, abréviation d'une **partie par million**, proche du zéro défaut, seule l'obligation de moyens, dont les performances sont contrôlables et effectivement contrôlées avec des moyens eux-mêmes validés, permet de parvenir à la qualité recherchée et de la certifier comme telle.

Le débat sur l'obligation de moyens est un débat très fructueux au cœur des réflexions sur l'assurance de la qualité.

Les **bonnes pratiques de fabrication** ont fait récemment l'objet de textes officiels. Leur application à la fabrication des médicaments a été rendue **obligatoire** aux établissements pharmaceutiques par l'Arrêté du 10 mai 1995.

Ces bonnes pratiques sont constituées par **l'ensemble des procédures qui doivent être appliquées pour pouvoir certifier un certain niveau de qualité du résultat obtenu par cette pratique.**

Ce concept sur lequel repose pour partie l'Assurance de la Qualité est universel et s'applique à toutes sortes de production qu'il s'agisse de médicaments, de dispositifs médicaux, d'objets quelconques, et également de services. Il s'applique donc aussi bien à la production d'objets stériles qu'à la fabrication des stérilisateur eux-mêmes.

De même qu'il existe des règles de bonne pratique de stérilisation, il existe parallèlement des règles de bonne fabrication des stérilisateur auxquelles doivent se conformer les constructeurs et notamment lorsque ces stérilisateur sont certifiés « **NF médical** ».

QUALIFICATION D'UN STÉRILISATEUR

La qualification d'un stérilisateur est considérée comme un processus global comportant deux aspects :

- un aspect statique par la vérification de la **conformité** de l'appareil **avec les spécifications** figurant au cahier des charges, ainsi que la **conformité de son implantation** qui doit être incluse aux moments de l'offre et de la commande ;
- un aspect dynamique par la mesure des performances de l'appareil en fonctionnement.

L'examen de conformité constitue la **réception** du stérilisateur. Il consiste à démontrer que l'équipement est conforme à ses spécifications.

Cette réception doit être complétée par ce que les normes européennes ont défini comme la **qualification opérationnelle**, qui consiste à démontrer expérimentalement qu'un produit acceptable sera obtenu lorsque l'équipement sera utilisé conformément aux modes opératoires documentés, remplissant ainsi sa fonction de stérilisation.

Les relations entre ces termes sont illustrées ci-dessous :

A ce jour trois normes européennes sont applicables à trois procédés de stérilisation, les normes EN 550, 552, 554 figurant dans le tableau du chapitre 1.



Figure 4 : Champ de la validation d'un procédé de stérilisation et de la qualification d'un stérilisateur.

Réception et qualification opérationnelles doivent être réalisées avant la mise en service du stérilisateur. Elles correspondent sur les plans administratif et financier à la réception du stérilisateur faisant l'objet d'un document écrit qui conditionne le paiement au fournisseur.

Un stérilisateur à vapeur revêtu du label NF Médical et, de ce fait, certifié conforme à la norme NF S 90-320 (tant que celle-ci ne sera pas remplacée par la norme européenne EN 285) a été construit en suivant des procédures d'assurance-qualité garantissant des performances au moins égales à celles figurant dans cette norme. Cela ne dispense pas d'effectuer une qualification opérationnelle sur le site, laquelle comportera des essais avec les charges hospitalières de l'acheteur.

Croissance et mort des micro-organismes

MÉCANISME GÉNÉRAL

Tout milieu vivant est caractérisé par son aptitude à se reproduire. Parmi les organismes vivants, les bactéries se reproduisent à une vitesse très élevée, à cause de leur petite dimension.

Dans la pratique, on a l'habitude d'exprimer la vitesse de croissance des cellules par le nombre de générations à l'heure. Une génération se définit comme le doublement du nombre de cellules : deux cellules en produisent deux autres, ces quatre cellules en produisent à leur tour huit nouvelles, etc. Les n générations successives comprendront donc un nombre de cellules en progression géométrique.

$$2^0 \rightarrow 2^1 \rightarrow 2^2 \rightarrow 2^3 \rightarrow 2^4 \rightarrow 2^n$$

La représentation semi-logarithmique de cette progression est une droite.

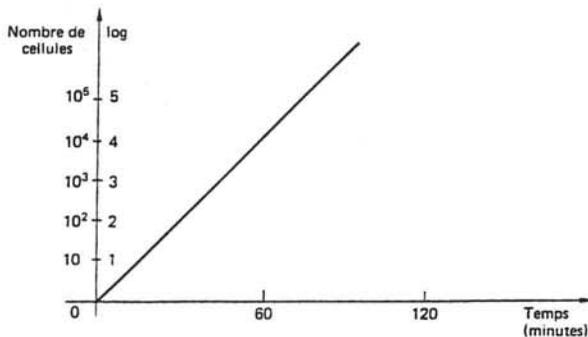


Figure 1 : Croissance exponentielle d'une culture de cellules.

Plus grande est la pente de cette droite, plus grande est la vitesse de multiplication.

Supposons qu'une culture contienne initialement 100 cellules, le nombre n de générations pour que le nombre de cellules soit de 100 000 000 sera tel que :

$$100 \times 2^n = 100\,000\,000$$

soit :

$$n = \frac{\log 10^8 - \log 10^2}{\log 2} = \frac{8 - 2}{0,3} = 20 \text{ générations}$$

Si cette croissance s'effectue en 10 heures, elle se sera effectuée à raison de 2 générations à l'heure (*Escherichia coli* croît à 37 °C à une vitesse de 3 générations à l'heure).

La vie de toute culture cellulaire suit une histoire qui peut être divisée en plusieurs phases représentées sur le graphique suivant :

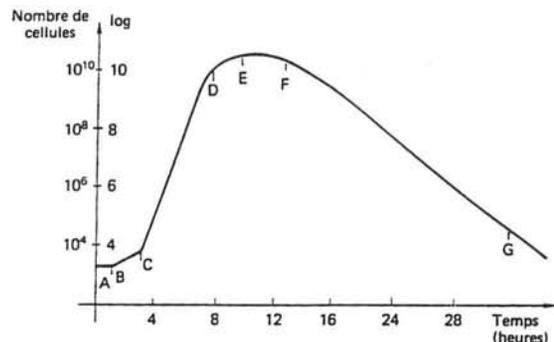


Figure 2 : Croissance et « mort » d'une culture cellulaire.

Dans la partie AB, la vitesse de croissance est nulle, la cellule s'adapte à son nouvel environnement.

Dans la partie BC, cette adaptation s'accélère.

Dans la partie CD, le nombre de cellules s'accroît exponentiellement. Dans les cultures en milieu liquide, cette phase dure environ 2 à 4 heures pour les bactéries à croissance normale. Habituellement, quand le nombre de cellules dépasse $10^7/\text{ml}$, la vitesse de croissance diminue, à moins que l'on apporte de l'oxygène par agitation ou barbotage.

Dans la partie DE, la croissance se ralentit puis se produit la phase stationnaire EF, au cours de laquelle la croissance et la mort des cellules se compensent.

Une culture peut rester dans cet état stationnaire pendant des heures, voire des jours. Si les spores sont résistantes, cette phase stationnaire peut durer indéfiniment.

De F à G, la culture entre en phase de mort, laquelle suit comme la croissance une loi exponentielle. Après un temps très long, il est possible de trouver des cellules survivantes.

Il n'est pas simple de diagnostiquer la mort d'un micro-organisme. Le seul critère pratique de mort est l'impossibilité d'observer la reproduction de ce micro-organisme lorsque celui-ci est placé dans un milieu convenable et soumis à un environnement optimum. Si l'une de ces deux conditions fait défaut, la croissance peut être temporairement inhibée. Prévot, à l'Institut PASTEUR, réussit, par exemple, à revivifier en quelques heures, par incubation à 37 °C, des spores prélevées sur des momies égyptiennes, et obtint ainsi d'abondantes cultures. On a vu dans le prologue historique les effets désastreux de cette prolifération due à l'ignorance des égyptologues, de cette époque, en microbiologie. Ces micro-organismes, ni morts ni vivants, se trouvaient en état quiescent, c'est-à-dire en attente de meilleures conditions d'environnement depuis plus de 3 000 ans.

L'efficacité du traitement se mesure en bactériologie par la diminution du nombre de micro-organismes revivifiables présents dans la population initiale. Le comptage des micro-organismes revivifiables est le seul moyen convenable pour se prononcer sur leur degré de destruction.

Ce phénomène de croissance et de mort peut être transposé aux champignons et plus généralement à toute cellule vivante reproductible.

LES SPORES

Les spores ont été reconnues, dès leur découverte en 1851, par Paolo Mantegazza (1831-1910) comme des formes de résistance permettant la conservation des bactéries à l'état de vie latente et expliquant la transmission et l'épidémiologie de maladies infectieuses d'origine tellurique. Elles ont été à l'origine des discussions passionnées qui ont opposé Pasteur et Pouchet, lors des expériences de Pasteur démontrant l'inexistence des générations spontanées.

Les spores sont considérées comme les micro-organismes les plus résistants à la chaleur sèche et à la chaleur humide, ainsi qu'aux agents chimiques

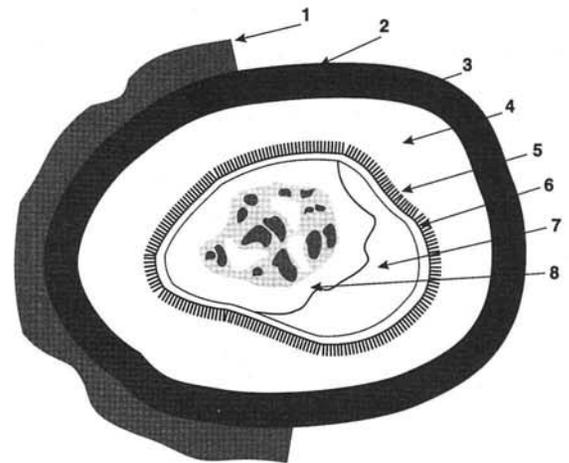
et aux rayonnements ionisants. Par conséquent, on a l'habitude de parler de procédés de stérilisation, lorsque ceux-ci réalisent les conditions nécessaires pour parvenir à une très faible probabilité de survie des spores bactériennes.

Les spores sont très répandues dans les sols et dans l'air. Elles n'apparaissent que dans les bacilles, principalement avec les bactéries du genre *Bacillus* et les bactéries anaérobies du genre *Clostridium*.

Les spores peuvent être généralement décrites comme l'état inactif ou « dormant » d'un micro-organisme. Cet état « dormant » ne possède ni activité biosynthétique ni activité respiratoire.

L'exemple le plus récent et le plus spectaculaire d'état dormant a été annoncé par la presse en 1995, à propos de la revivification de spores bactériennes d'un micro-organisme proche du *Bacillus sphaericus*, contenues dans les intestins d'une abeille morte il y a environ 30 millions d'années, trouvées dans un bloc d'ambre jaune produit lors de la fossilisation de l'arbre hôte de cette abeille « pétrifiée » à l'ère tertiaire¹.

Les spores ont une structure représentée sur la figure suivante :



1. exosporium (inconstant) - 2. tunique externe - 3. tunique interne
4. cortex - 5. pari sporale - 6. membrane sporale - 7. nucléoplasme
8. cytoplasme

Figure 3 : Structure d'une spore bactérienne « typique » (d'après M. Loiseau-Marolleau).

La quantité totale d'eau dans la spore décroît par rapport à celle de l'état végétatif. La plupart de cette eau est liée, et non pas libre. Le contenu en eau de la spore est très faible, entre 15 % et 20 % en poids, alors que celui d'une cellule végétative est d'environ 80 %. La déshydratation progressive de

1 - Un exemple qui n'est pas unique puisqu'en 1993 des chercheurs avaient annoncé l'isolement du matériel génétique d'un charançon fossilisé il y a 120 ou 130 millions d'années dans un bloc d'ambre trouvé au Liban.

la spore au cours de sa sporulation constitue un des facteurs prépondérants de sa thermorésistance. Cet état déshydraté est conservé grâce à l'imperméabilité des enveloppes et principalement du cortex. Le premier stade de la germination de la spore consiste en une réhydratation entraînant une perte de la réfringence de la spore.

Le métabolisme des spores diffère de celui des bactéries végétatives correspondantes.

Les spores ont des dimensions comprises entre 0,2 µm et 1 µm, leur conférant un volume moyen de 10⁻¹² ml, ce qui signifie qu'un volume d'un millilitre ne contenant que des spores ne pourrait en contenir que mille milliards (un suivi de douze zéros).

LES ATNC-PRIONS

En France la première alerte sérieuse vis-à-vis de ces nouveaux agents infectieux est venue des cas cliniques observés sur des malades ayant reçu de l'hormone de croissance extractive potentiellement contaminée, dont le premier cas a été décrit en 1989, et dont on a recensé en 1994 au total 31 cas. La première alerte générale avait été donnée par un rapport de l'OMS daté du 12/14 novembre 1991.

Les prions appartiennent au groupe des **ATNC**, initiales pour **A**gents **T**ransmissibles **N**on **C**onventionnels. Cette appellation conduit à penser, non sans raison, que leur connaissance comporte encore un certain nombre de zones d'ombre, et qu'il faudra encore un assez grand nombre d'années de recherches pour affiner les acquis actuels sur leur nature, leur réplique, les modes de transmission d'un individu ou éventuellement d'une espèce à l'autre, leur mécanisme d'infectiosité, les procédés d'inactivation capables d'empêcher leur prolifération, ainsi que les valeurs des paramètres d'utilisation de ces procédés permettant de les inactiver jusqu'à un niveau acceptable.

Comme les ATNC-prions sont responsables de maladies mortelles comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les médias ont joué un rôle amplificateur du risque, puisque le risque d'apparition de cette maladie est, en France et dans les pays occidentaux, de 0,5 à 1 cas par million d'habitants. Il n'y a dans le monde que très peu de cas, scientifiquement isolés d'infection nosocomiale par les ATNC-prions. En France, on aurait identifié 6 ou 7 cas nosocomiaux ou par greffe. Par ailleurs la transmission naturelle de l'animal à l'homme n'a pas été prouvée.

Les statistiques officielles communiquées par le ministère britannique de la Santé sont à cet égard particulièrement instructives : en 1994, 55 britanniques ont succombé à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, en 1993 le nombre des décès avait été de 42, et en 1992 de 51. Ces nombres sont du même ordre que ceux observés dans d'autres pays où ne sévit pas dans le bétail l'encéphalite spongiforme bovine (ESB), communément appelée « *maladie des vaches folles* ».

Néanmoins ces menaces ne doivent conduire ni à une psychose injustifiée, ni à l'opposé à un laxisme qui pourrait avoir des conséquences graves, puisque mortelles.

Les ATNC-prions sont mal connus parce que la plupart des recherches ont été consacrées à la nature et à la biologie des ATNC, et seulement un petit nombre à l'évaluation des procédés d'inactivation.

Il semble, au vu des études effectuées jusqu'à présent que les ATNC échappent aux mécanismes habituels, bien identifiés, de reproduction des micro-organismes, puisqu'ils ne contiennent pas d'acide nucléique, ce qui remet en cause le dogme selon lequel les acides nucléiques sont nécessaires pour la mise en œuvre des mécanismes de la reproduction. Un article récent publié dans *Lancet* fait état d'une structure micro-virale. Dans cet article, daté d'octobre 1994, les auteurs M. Ôzel *et al.* en présentent l'observation microscopique. Une autre publication récente, due à L. Manuelidis *et al.* parue en mai 1995, in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, États-Unis 92, confirma l'observation précédente.

La reproduction des ATNC-prions ne semble pas affectée par un certain nombre d'agents stérilisants comme les agents alkylants ou les rayonnements ionisants. Leur destruction peut être empêchée par les aldéhydes contenues dans certaines préparations, ce qui est le cas de tous les supports contenant des protéines.

Les premiers résultats expérimentaux sur leur inactivation par la vapeur d'eau font état de durées de traitement dont la **valeur stérilisatrice est au moins 200 fois supérieure aux valeurs habituelles**, lesquelles ont été établies en se fondant sur la résistance du *Bacillus stearothermophilus*, choisi comme micro-organisme de référence parce qu'il était reconnu comme le plus difficile à détruire par ce procédé. Ce comportement des ATNC, que l'on a cherché à expliquer par leur hydrophobie, remettrait alors en cause ce qui jusque-là a été considéré comme un deuxième dogme : **aucune particule infectieuse n'est plus résistante qu'une spore d'un micro-organisme de référence caractérisé par les deux valeurs D120 °C # 2 minutes et z = 10 °C** (cf. chapitre 5, pages 71-73).

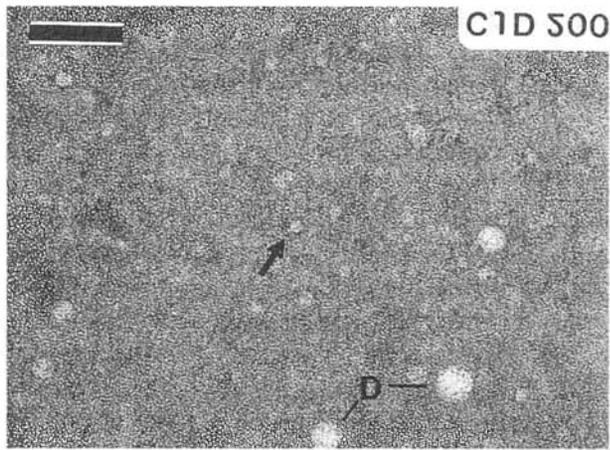


Figure 4 : Micrographie au microscope électronique de prions (M. Ôzel et al. Lancet, oct., 1994).

Avant que des recherches complémentaires n'apportent les éclaircissements indispensables, il est utile de donner aux responsables des services de stérilisation des indications pour qu'ils puissent exercer leur responsabilité à bon escient.

Les recommandations générales concernant la prévention contre les ATNC a fait l'objet d'une circulaire ministérielle datée du 12 juillet 1994 « relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ». Cette circulaire a été révisée le 11 décembre 1995. Ce nouveau texte précise que la stérilisation à la vapeur doit être effectuée à une température qui ne doit pas être inférieure à 134 °C et pendant une durée qui ne doit pas être inférieure à 18 minutes.

Le champ d'application de cette circulaire est très général puisqu'en plus des recommandations en milieu chirurgical et lors d'explorations invasives et de manipulations de produits biologiques, il couvre également le champ d'activité des laboratoires et des salles d'autopsies. De son côté, l'Assistance Publique de Paris a fait paraître pour ses hôpitaux, en septembre 1994, une note interne de recommandations.

Nous référant aux travaux scientifiques les plus récents, nous donnons ci-dessous des recommandations qui selon ces travaux permettent d'obtenir un degré de sécurité suffisant ($NAS = 10^{-6}$).

- Immersion dans la soude de concentration normale (N) pendant une heure à température ambiante. Il convient de rappeler que la soude est connue pour ne pas attaquer le fer, puis-

qu'à l'état concentré on la transporte dans des citernes en acier. Le degré de corrosion dans la soude de concentration normale, milieu fortement basique, est très inférieure à la corrosion en milieu acide. Comparativement, à état de dégradation physique identique, la corrosion d'instruments chirurgicaux en acier inoxydable passivés et en bon état, dans une solution de soude normale, sera beaucoup plus faible que celle observée après un cycle de stérilisation à la vapeur d'eau.

- Autre alternative, l'immersion dans l'eau de Javel de concentration 6 degrés chlorométriques (soit 19 grammes de chlore actif par litre) pendant une heure à température ambiante. Ce traitement ne convient qu'aux objets non métalliques.
- Stérilisation à la vapeur d'eau lors de cycles de valeur stérilisatrice¹ de l'ordre de 500 minutes (32 minutes à 132 °C ou 8 minutes à 138 °C). Ces temps préconisés n'ont pas de signification physique interprétable aujourd'hui puisqu'ils correspondent à des réductions décimales de plus de 250 log des spores reconnues comme les plus thermorésistantes. Ils sont peut-être explicables parce que les prions sont réputés hydrophobes. Rappelons que les barèmes de stérilisation par la vapeur d'eau, évaluant en minute la valeur stérilisatrice d'un cycle, sont fondés sur l'assertion qu'aucun agent infectieux pathogène n'est plus résistant que les spores du micro-organisme de référence dont les caractéristiques sont $D_{121,1} = 2$ minutes et $z = 10$ °C, valeurs très voisines de celles des souches référencées du *Bacillus stearothermophilus*. On remarquera que cette recommandation ne porte pas sur le choix d'une température de stérilisation particulière, mais sur une valeur stérilisatrice F_0 du cycle de stérilisation de 500 minutes, laquelle est cinq fois supérieure à celle qui était préconisée dans la norme française NFS 90-320.
- Pour plus de précautions on peut additionner les effets de destruction, en faisant précéder la stérilisation des instruments à la vapeur d'eau

1 - La valeur stérilisatrice est ici rapportée à la température de référence : 120 °C (cf. pages 79 et 80).

par les traitements de décontamination décrits aux paragraphes 1 ou 2 :

- instruments métalliques en acier inoxydable : immersion dans une solution de soude normale ;
- objets non métalliques : immersion dans l'eau de Javel (6° chlorométriques), ce qui correspond à une dilution à 50 % de la solution commerciale. Cette concentration est environ cinq fois plus élevée qu'un autre soluté officinal d'hypochlorite : le « Dakin ».

L'immersion devra être suivie d'un **rinçage soigneux** avant le conditionnement.

La littérature rapporte que l'immersion dans l'une ou l'autre des deux solutions permet de diminuer d'un facteur 100 (2 log) le degré d'infectivité.

Les traitements recommandés cidessus ne dispensent pas des décontaminations habituelles en sortie de blocs opératoires. Le dodecylsulfate de sodium en solution à 50 % utilisé à chaud (70° C - 90 °C) semble donner de bons résultats. Il est vraisemblable que d'autres produits seront prochainement mis sur le marché.

Que les températures qui figurent ci-dessus ne correspondent pas exactement à celles mentionnées dans la circulaire ministérielle n'est pas de première importance, car même si en première analyse, les ATNC ne semblent pas se comporter comme les spores bactériennes ou les virus, cette incertitude n'est pas suffisante pour remettre en cause le concept de valeur stérilisatrice, peut-être faut-il seulement choisir une référence plus résis-

tante que celle utilisée actuellement. Car, quel que soit le degré de résistance des prions, le processus de destruction est chimique et devrait logiquement suivre la loi d'Arrhenius, exposée au chapitre suivant, liant l'accroissement de la vitesse de destruction à la température.

Enfin, il paraît utile de souligner qu'il n'y a pas lieu d'allonger systématiquement, jusqu'à 20 ou 30 minutes, suivant leur température, la durée des périodes-plateaux de tous les cycles de stérilisation à la vapeur. A cela deux raisons au moins :

- il n'y a pas de contamination avérée par le linge, en dehors des champs opératoires utilisés en neurochirurgie pour les cas avérés ;
- l'attention doit se focaliser sur les dispositifs **invasifs** comme les endoscopes et l'instrumentation chirurgicale, et tout spécialement celle qui est utilisée durant les interventions sur le système nerveux central, y compris l'œil et l'oreille interne. Dans la mesure du possible on devra s'efforcer de stériliser à part ces boîtes d'instruments de façon à ne pas imposer à toute l'instrumentation des expositions prolongées à la vapeur d'eau à haute température, ce qui raccourcit notablement le nombre de réutilisations possibles, et par là des coûts importants que l'on pourrait éviter.

On ne peut que conseiller aux hygiénistes, aux pharmaciens, et d'une manière générale à tous les responsables de stérilisation de suivre attentivement la littérature scientifique consacrée à ce sujet nouveau et peu connu de la biochimie moléculaire, ainsi que les recommandations qui en découleront.

L'inactivation des micro-organismes

Suivant, en cela, l'histoire de la science de la stérilisation, les lois gouvernant la destruction des micro-organismes seront étudiées en choisissant comme exemple le procédé de stérilisation par l'eau, que cette eau soit utilisée en phase vapeur, ce qui est le cas de toutes les applications hospitalières, ou qu'elle soit, dans certains cas d'applications industrielles, utilisée en phase liquide. Dans ce dernier cas, le conditionnement de la solution à stériliser étant étanche, c'est l'eau de la solution qui joue le rôle d'agent stérilisant. On verra plus loin que ces lois sont les mêmes pour tous les procédés de stérilisation (oxydation, alkylation, irradiation...), car ceux-ci font tous appel à des réactions chimiques ou physiques du premier ordre.

A l'état végétatif, les micro-organismes, selon les espèces, se reproduisent entre $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$: au-delà de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, ils sont rapidement détruits, mis à part les bactéries de type *archaebacteriae*, dont certaines d'entre elles, vivant dans un environnement très particulier, sont exceptionnellement thermorésistantes. La destruction des spores par l'eau nécessite l'emploi de températures plus élevées.

La stérilisation par la vapeur d'eau a fait l'objet d'une étude expérimentale systématique à partir de 1920 et les deux lois qui la régissent sont aujourd'hui parfaitement connues.

Les lois gouvernant la stérilisation peuvent être comprises sans qu'il soit besoin de faire appel à des équations algébriques, forme synthétique abstraite qui, souvent, rebute l'utilisateur. Celui-ci risque alors de se laisser guider par des habitudes empiriques, le conduisant quelquefois à des choix erronés, voire absurdes, des conditions d'utilisation des stérilisateur.

C'est pourquoi ce chapitre est divisé en deux parties. La première partie est expurgée de toute équation. Elle a été rédigée dans un but de vulgarisation, et son contenu devrait suffire à une bonne **compréhension** des paramètres gouvernant la

stérilisation. La seconde partie est plus théorique, elle sera utile à ceux qui veulent **maîtriser** ces paramètres.

LA PREMIÈRE LOI ET SES CONSÉQUENCES PÉDAGOGIQUES

Lorsque l'on utilise l'eau pour stériliser, on a constaté qu'à **température constante**, la contamination initiale était à peu près généralement **divisée par dix**, chaque fois que l'opération était prolongée **d'un temps de durée constante**, appelé pour cela **temps de réduction décimale** et symbolisé par la lettre D.

Ceci constitue la première loi que suit par la destruction des micro-organismes.

Supposons qu'un objet contaminé initialement par un million de micro-organismes soit soumis à la stérilisation en le maintenant à la température de $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pour simplifier le raisonnement, faisons l'hypothèse que le temps observé pour réduire dix fois la contamination à $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, c'est-à-dire l'amener d'un million à cent mille micro-organismes, ait été d'**une** minute ($D_{120\text{ }^{\circ}\text{C}} = 1\text{ minute}$).

Selon la loi, citée ci-dessus, si l'on poursuit le traitement **deux** minutes, la contamination sera cent fois moindre, après **trois** minutes, elle sera mille fois moindre, et après **six** minutes, elle sera un million de fois moindre ; cet objet ne sera plus porteur que d'**un seul** micro-organisme.

Qu'en est-il après la SEPTIÈME minute ?

S'est-on débarrassé, à coup sûr, du dernier micro-organisme vivant ?

La réponse est NON. Il y a encore une chance sur dix pour que l'objet soit encore contaminé par ce micro-organisme. Cette réponse découle de la première loi.

La septième minute de traitement a permis à nouveau de réduire la contamination dix fois, mais **diviser un par dix n'a jamais abouti à zéro.**

La division de un par dix a pour résultat un dixième.

Cette réponse est celle de l'arithmétique, mais, dans la réalité physique, que peut bien représenter un dixième de micro-organisme ?

Ce fractionnement n'a aucun sens physique, pas plus que de couper en dix une molécule ou un atome.

Pour aider à la compréhension de la réalité physique, transportons-nous dans l'infiniment petit, à l'échelle des micro-organismes : bactéries et virus, et des molécules d'eau utilisées pour les détruire.

Pour reprendre une comparaison proposée par O. Cerf, Directeur de recherches à l'INRA, imaginons que les molécules d'eau soient des projectiles tirés par une mitrailleuse sur un régiment ennemi dont les soldats sont les micro-organismes. Pour macabre qu'elle soit, cette comparaison a une valeur démonstrative certaine, que n'aurait pas reniée Arrhenius, l'un des pères de la cinétique chimique, dont les travaux furent couronnés par le prix Nobel de Chimie en 1903. Dans sa thèse de doctorat, Arrhenius appelait ces collisions des « *chocs utiles* ».

Citons O. Cerf : « *Il n'y a pas de différence entre, d'une part, la destruction des micro-organismes par un produit chimique et, d'autre part, la destruction d'un régiment par une mitrailleuse... ce qui caractérise les deux types d'hécatombe, c'est que la proportion de destruction reste constante au cours du temps.* »

Dans notre hypothèse, la durée de chaque rafale est d'une minute.

Au début, les rangs sont serrés, c'est l'hécatombe. Puis les rangs s'éclaircissent et le nombre des survivants diminuant, les chances de les atteindre décroissent corrélativement. Quand il ne reste plus qu'un survivant, la rafale suivante peut le manquer, elle lui laisse une chance sur dix de survie. La rafale d'après ne lui en laissera qu'une sur cent, etc., et le servant de la mitrailleuse aura beau tirer **indéfiniment**, il ne sera **jamais absolument sûr** d'avoir tué le **dernier** survivant.

Il en va de même de la stérilité.

Lors du traitement de stérilisation évoqué ci-avant, après la septième minute, il y a encore une chance sur dix pour qu'il reste un micro-organisme survivant. Après la huitième minute, ce nombre de chances de survie est de un pour cent, et ainsi de suite.

Lorsque le **nombre de chances de survie n'est plus qu'une sur un million**, c'est-à-dire, dans notre hypothèse, après la douzième minute, la Pharmacopée européenne et la norme européenne EN 556 permettent de qualifier **stérile** l'état de cet objet.

Replaçons à ce stade, la stérilité dans le contexte général de la qualité. A ce niveau de probabilité, correspond un risque de non-stérilité qui est celui du niveau de non-qualité jugé acceptable.

La stérilité définit la qualité microbiologique de l'objet. Cette qualité n'entre que pour partie dans la qualité globale de cet objet, lequel est caractérisé par de nombreux autres paramètres, ayant chacun leur niveau de qualité.

Citons un exemple de deux qualités complémentaires : un flacon de solution isotonique stérile est qualifié **stérile** parce qu'il a au plus, une chance sur un million de contenir un micro-organisme revivifiable. Il est qualifié **isotonique** s'il contient 900 milligrammes de chlorure de sodium par litre de solution avec un écart inférieur à 1 %.

La qualité ne peut s'apprécier quantitativement que par le nombre de défauts, c'est-à-dire le degré de non-qualité. Il en est ainsi de la stérilité qui est appréciée par le niveau de non-stérilité acceptable.

Si l'adjectif stérile définit un objet qui ne porte **aucun** micro-organisme capable de se multiplier, **dans la pratique**, on ne peut **jamais être sûr** qu'il en soit ainsi.

Non seulement, cette incertitude est une conséquence de la loi qui vient d'être énoncée, mais elle ne peut pas, être levée par des tests expérimentaux.

La qualification stérile correspond à un très haut niveau de qualité (ou un très faible niveau de non-qualité) que l'on ne peut, d'aucune façon, apprécier quantitativement par une vérification expérimentale effectuée *a posteriori* sur le produit fini.

Pour mieux comprendre **l'impossibilité de la vérification expérimentale** de la stérilité, au lieu de raisonner sur un seul objet, examinons un lot d'objets.

Choisissons un lot d'un million d'ampoules accepté « STÉRILE » par le pharmacien responsable. La définition de la stérilité autorise que, parmi le million d'ampoules, l'une d'elles puisse contenir un micro-organisme indésirable.

Peut-on **expérimentalement** trouver cette ampoule et son hôte indésirable ?

La réponse est : NON. Elle est même NON à deux titres.

NON, à titre expérimental, parce que, même en travaillant dans les meilleures conditions et avec le plus grand soin, le biologiste contaminera lui-même, par ses manipulations, en moyenne un test sur deux mille. Il y a donc cinq cents fois plus de chances que le test soit positif à cause des manipulations de recherche de stérilité et non pas parce que l'ampoule testée, choisie au hasard, contenait le micro-organisme recherché. On parle dans ce cas là de **faux positifs**.

La théorie, (loi de Poisson), dit également : NON, parce que cette loi de statistique mathématique veut que, si l'on prélève au hasard un échantillon d'un certain nombre d'ampoules pour analyse, pour être absolument sûr (c'est à une probabilité de 100 % de chances) que l'échantillon prélevé contienne l'ampoule recherchée (celle sur un million qui est contaminée), il faudrait accroître la taille de l'échantillon jusqu'à un million, c'est-à-dire examiner la totalité du million d'ampoules, ce qui théoriquement n'est pas impossible, mais pratiquement sans intérêt, car, ce faisant, on détruirait la totalité du lot d'ampoules. Ceci a été expliqué au chapitre 3 au paragraphe consacré à la définition de la stérilité et à l'étiquetage « STÉRILE ».

Cette double impossibilité de cerner par des tests la qualité stérile du produit fini pourrait conduire à « baisser les bras ».

Il n'en est rien, bien au contraire. Si on ne peut pas prouver ce niveau de qualité, du moins peut-on contrôler les moyens successifs utilisés par l'opérateur au cours de chaque étape du processus de fabrication de l'objet stérile.

Ceci est au cœur de la réflexion qui a permis de conclure définitivement à la **prévalence de l'obligation des moyens**, qui seule, permet de satisfaire à l'**obligation des résultats**. Le pharmacien est tenu à une obligation de résultat à laquelle il ne peut satisfaire sans démontrer qu'il a satisfait aux obligations de moyens.

La seule méthode pour certifier la qualité stérile du résultat de la stérilisation est de s'assurer que les moyens employés ont été validés, et que ces moyens ont été appliqués correctement, en routine, selon les **bonnes pratiques de fabrication**, dont on a parlé au chapitre 2.

On ne peut parvenir à l'état stérile qu'en appliquant rigoureusement des procédures bien définies. Cette qualité « stérile » ne peut être décernée qu'après s'être assuré que **toutes** les procédures de la chaîne de fabrication ont été rigoureusement respectées.

En stérilisation hospitalière, ces procédures sont appliquées par des opérateurs humains et non par des robots.

Quelles chances a-t-on d'obtenir l'application de procédures rigoureuses si tous les opérateurs ne sont pas conscients de l'importance de leurs gestes pour l'obtention de la qualité requise ?

Il semble évident que plus les opérateurs sont conscients du **rôle déterminant** qu'ils jouent sur la qualité du résultat, plus les chances d'obtenir les résultats recherchés seront grandes.

Ceci justifie la place **doublement obligatoire, au titre de la législation et de la physique, que doit avoir la formation du personnel**. Ce personnel exécutera d'autant mieux son travail qu'il comprendra que le soin qu'il y apportera est **nécessaire** pour parvenir à la stérilité. Ceci est une conséquence directe, et non la moindre, de la première loi gouvernant la stérilisation.

A l'hôpital, cette formation ne doit pas être limitée aux responsables de la stérilisation : surveillants, pharmaciens, hygiénistes, etc., mais être étendue à tous ceux qui participent aux Comités de lutte contre les infections nosocomiales, objet du décret cité précédemment, et à tous ceux qui en participant aux soins du malade, ont des activités nosocomiales, restituant à ce terme son sens étymologique le plus ancien.

Toutes les normes harmonisées européennes insistent sur la **qualification des opérateurs**.

LA DEUXIÈME LOI ET SES CONSÉQUENCES PRATIQUES

La première loi gouvernant le processus de stérilisation nous instruit sur la **décroissance dans le temps** de la contamination à **température constante**. Mais, par quel merveilleux artifice pourrait-on élever instantanément la température de l'objet de la température ambiante jusqu'à la température (constante) de stérilisation, 120 °C dans l'exemple pris précédemment ? Chacun sait que le chauffage est progressif. N'a-t-on pas commencé à détruire les spores avant 120 °C ? Que se passe-t-il pendant la période de chauffage ? Si, au lieu de fixer la température à 120 °C, on effectuait le traitement à 130 °C, quel temps faudrait-il observer à cette température pour obtenir le même niveau de stérilité ?

Les réponses à ces questions sont simples et tenues dans la deuxième loi dont l'énoncé général est le suivant : chaque fois que l'on **accroît la température** d'un même nombre de degrés, symbolisé par la lettre **z**, la stérilisation est **dix fois plus rapide**.

Les spores contaminant les objets sont de nature très diverse. Chaque spore est définie par les valeurs de D_T de réduction décimale exposée ci-dessus et de z qui lui sont propres.

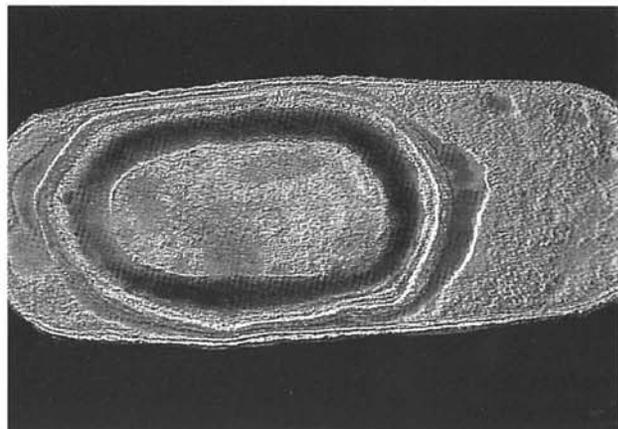


Figure 1 : Spores de *Bacillus subtilis* en fin de sporulation.

Pour être sûr d'obtenir, pour **toutes les espèces de spores**, un degré suffisant de décontamination, il suffit d'imposer des conditions assurant la destruction du micro-organisme dont les spores sont les plus résistantes, c'est-à-dire celles qui possèdent les valeurs les plus élevées de D_T et de z . Si, dans des conditions définies de temps et de température, on obtient un certain degré de destruction de cette variété de spores, on est assuré de détruire au moins autant les autres variétés contaminantes dont le degré de résistance est moindre.

Le micro-organisme, dont les spores sont les plus résistantes à l'action de l'eau est le *Bacillus stearothermophilus*. La souche de *Bacillus stearothermophilus*, utilisée comme référence internationale, est caractérisée par une valeur de D à 120 °C voisine de 2 minutes et une valeur de z voisine de 9,5 °C. Ces valeurs signifient qu'à 120 °C, chaque fois que l'on allonge le temps de traitement de 2 minutes, la contamination en *Bacillus stearothermophilus* est réduite dix fois (première loi) et chaque fois que la température de traitement est augmentée de 9,5 °C, ce temps de réduction décimale est dix fois plus court (deuxième loi). En augmentant la température de 19 °C (2 fois 9,5 °C), ce temps sera cent fois plus court, etc.

Dans un but de simplification, 9,5 °C étant très voisin de 10 °C, on a choisi comme référence un micro-organisme **théorique** un peu

plus résistant, au-delà de 120 °C, que le *Bacillus stearothermophilus*. Les spores de ce micro-organisme théorique seraient tuées dix fois plus vite en élevant la température de 10 °C (au lieu de 9,5 °C).

Ce choix simplificateur confère à la deuxième loi une conclusion particulièrement simple : **chaque fois que l'on accroît la température de 10 °C, la stérilisation est dix fois plus rapide.**

S'il faut une minute pour diviser par dix la contamination à 120 °C, il suffit d'un dixième de minute à 130 °C (6 secondes) et d'un centième de minute à 140 °C (0,6 seconde). Par contre, il faudra 10 minutes à 110 °C et 100 minutes à 100 °C pour parvenir au résultat obtenu en une minute à 120 °C.

Ces temps sont équivalents, parce que leur effet stérilisant est équivalent.

Un traitement stérilisant par la vapeur d'eau est au moins :

100 fois moins efficace à 100 °C	} qu'à 120 °C, pour la même durée de trai- tement
10 fois moins efficace à 110 °C	
10 fois plus efficace à 130 °C	
100 fois plus efficace à 140 °C	

A chaque température correspond un taux de destruction appelé **taux de létalité** (symbolisé par la lettre L), qui représente son **efficacité relative** à cette température.

Par exemple, si l'efficacité relative est de 1 à 120 °C, elle est de 4 à 126 °C, 10 à 130 °C, 25 à 134 °C et 100 à 140 °C. Pour produire le même effet stérilisant que celui obtenu en **une minute à 120 °C**, il suffit d'un temps vingt-cinq fois plus court à 134 °C : **2 secondes et demie.**

A l'inverse, une minute à 134 °C produit le même effet stérilisant que vingt-cinq minutes à 120 °C.

Des temps de stérilisation qui ont été réputés, par le passé, équivalents, tels que 15 minutes à 121 °C, 10 minutes à 126 °C, 3 minutes à 134 °C, **ne le sont pas**. En les calculant selon la loi citée plus haut, ce sont 4,7 minutes à 126 °C, 0,8 minute à 134 °C qui sont équivalents à 15 minutes à 121 °C.

Ces temps équivalents seraient ceux de cycles imaginaires qui se dérouleraient toujours à la même température, supposée obtenue instantanément dès le début du cycle. Ceci ne correspond évidemment pas à la réalité. Tous les cycles de stérilisation à la vapeur d'eau comportent au moins **trois phases thermiques consécutives : le chauff-**

fage, le plateau de stérilisation et le refroidissement.

Pour évaluer l'efficacité du cycle complet et connaître sa **valeur stérilisatrice**, symbolisée par la lettre F, il faut faire la somme de tous les effets stérilisants qui se cumulent pendant la durée du cycle.

Pour que cette somme soit possible, la contribution de chaque partie du cycle doit être ramenée à son efficacité relative, symbolisée par la lettre L, à une même température, dite de référence.

Les industriels américains de la conserve ont choisi comme température de référence 250 °F, c'est-à-dire 121,1 °C, faisant référence aux degrés Fahrenheit. Cette température de 121,1 °C est encore très souvent utilisée. A cette température nous préférons 120 °C, d'ailleurs l'usage des degrés Celsius se généralise au Royaume-Uni, et s'imposera un jour au monde entier.

Le cycle thermique est découpé en intervalles de temps courts et égaux, en général 30 secondes, pendant lesquels on considère que la température, donc l'efficacité relative, est constante.

La valeur stérilisatrice du cycle sera la **somme (l'intégration) des contributions** de chaque intervalle de 30 secondes, évaluées selon son efficacité relative à 120 °C.

Traduisons ceci graphiquement. Sur la figure 2, l'efficacité relative, L, est représentée en ordonnée et varie suivant le cycle thermique en fonction du temps t représenté en abscisse. La valeur stérilisatrice totale, F, sera mesurée par l'aire de la surface située sous la courbe, $L = f(t)$.

Cette surface est divisée en trois parties correspondant à chacune des trois phases thermiques du cycle : chauffage, plateau de stérilisation, refroidissement. Seul le plateau de stérilisation est à peu près horizontal, à la finesse de la régulation près, et le calcul de l'aire correspondante est simple puisque cette surface est un rectangle. En revanche, pour les deux surfaces qui l'encadrent, on calcule leur aire en les découpant en autant de petits rectangles dont le petit côté est égal à 30 secondes, ce que réalisent les intégrateurs. Géométriquement, on obtient une bonne approximation en considérant que le rectangle central est bordé par deux triangles rectangles dont la surface est facile à calculer (demi-produit des côtés de l'angle droit).

Ces opérations sont réalisées par des intégrateurs dont les capteurs d'entrée sont des sondes de température reliées à des mémoires dans lesquelles est enregistrée l'efficacité liée à chaque température.

Cette méthode permet, en appliquant les deux lois de la stérilisation, de déterminer les temps de stérilisation, non plus de manière empirique, mais scientifiquement.

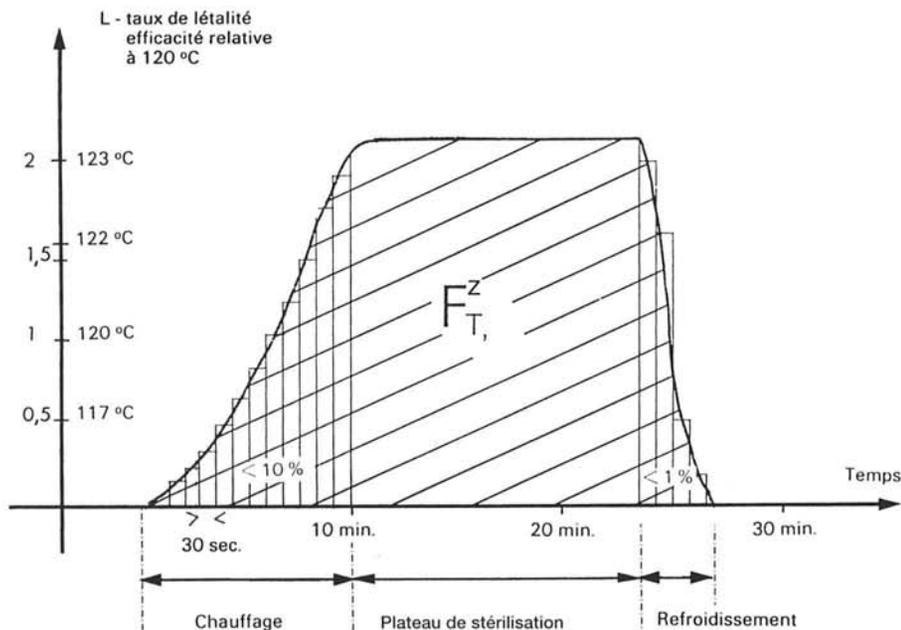


Figure 2 : Variation du taux de létalité au cours d'un cycle thermique.

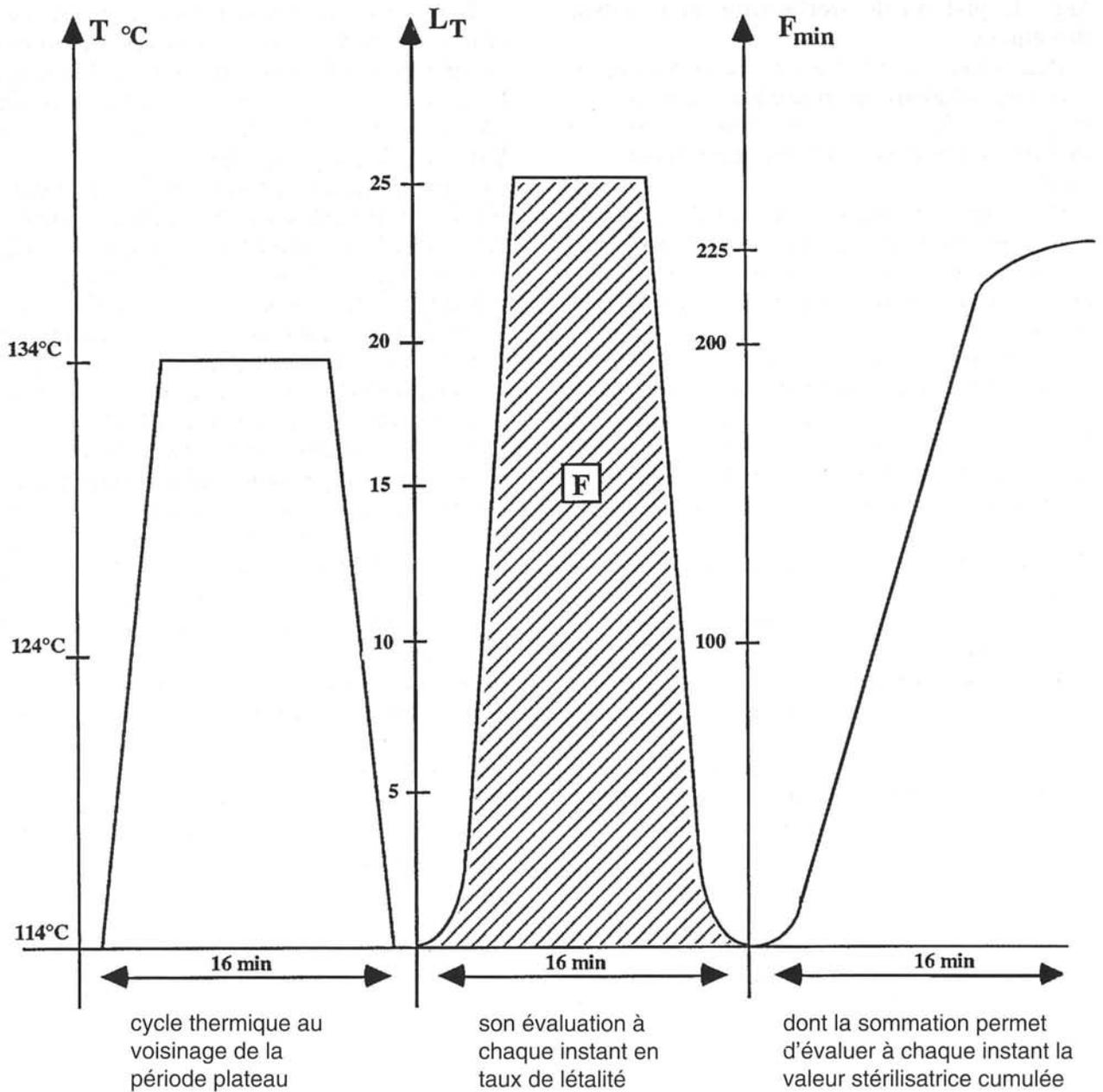


Figure 3 : Diagrammes synoptiques des grandeurs $T = f_1(t)$, $L = f_2(t)$, $F = f_3(t)$ au cours d'un même cycle thermique.

Puisque stériliser consiste à réduire la population des micro-organismes jusqu'à la probabilité de 0,000 001 que subsiste un hôte indésirable sur l'objet à stériliser, la première question à se poser est : quelle est la contamination initiale ?

Dans la pratique hospitalière, il est pratiquement impossible de répondre à cette question.

Chacun sait que l'on **ne stérilise bien que ce qui est propre**, mais quelle est la contamination de ce qui est propre ? Faute d'évaluation, on va suppo-

ser qu'après les opérations préalables de nettoyage, la contamination initiale pourrait être encore de l'ordre d'un million (1 000 000) de spores par objet, ce qui, après un nettoyage efficace serait un taux de contamination encore extrêmement élevé.

Pour fixer les paramètres (temps et température) corrects, on fera une hypothèse simplificatrice en **négligeant les effets stérilisants accumulés pendant la phase de chauffage et la phase de refroidissement**. Cette hypothèse est justifiée

par les mesures qui montrent que, lorsqu'à l'hôpital on stérilise du linge à 134 °C, la valeur stérilisatrice accumulée pendant la phase de prétraitement, laquelle inclut la période de chauffage, est inférieure à 10 % de la valeur stérilisatrice totale du cycle. Or, les marges de sécurité observées sont toujours très largement supérieures à 10 %. Quant à la phase de refroidissement, toujours rapide, sa valeur stérilisatrice est très généralement inférieure à 5 % de la valeur stérilisatrice totale. En procédant de cette façon la valeur stérilisatrice considérée est minorée d'environ 15 % par rapport à sa valeur réelle.

Ces observations conduisent pour les stérilisations réalisées à l'hôpital à ne tenir compte, avec une approximation suffisante, que de la **surface définie par le rectangle central** en négligeant les surfaces adjacentes relatives au chauffage et au refroidissement, ce qui permet en multipliant la valeur de L à la température du plateau par la durée de la période plateau d'avoir une bonne approximation (par défaut) de la valeur stérilisatrice totale du cycle.

Nous avons vu précédemment que, pour être sûr de tuer les spores les plus résistantes, on les suppose toutes moins résistantes que les plus résistantes d'entre elles actuellement connues : celles de *Bacillus stearothermophilus*. Nous savons qu'en maintenant ces spores pendant 1 minute et demi à 120 °C, leur population est divisée par dix. Comme il s'agit de faire passer cette population de 1 000 000 à 0,000 001, il faut la réduire un million de millions de fois (un suivi de 12 zéros), il faudra donc maintenir la température de stérilisation de 120 °C, 12 fois une minute et demie, soit 18 minutes. Chaque fois que cette durée est prolongée d'une minute et demie, cela revient à supposer que la contamination initiale aurait pu être encore dix fois plus élevée.

Il n'est pas interdit de faire cette supposition, ou de s'accorder de très larges marges de sécurité. Il y a toutefois des limites imposées par le volume même des spores et leur condition de viabilité (cf. chapitre 4, page 61).

Ceci se démontre aisément **en raisonnant par l'absurde**.

Supposons le cas extrême où la charge est tellement contaminée que le stérilisateur, dont nous fixons le volume à 1 000 litres, soit rempli en totalité exclusivement par des spores reproductibles.

Cette hypothèse toute théorique dans laquelle le stérilisateur ne contiendrait que des spores reproductibles ne correspond évidemment à aucune réalité physique.

Expérimentalement, on a constaté qu'une culture de spores ne peut plus se développer au-delà de dix milliards de spores par litre, sans recourir à des moyens artificiels tels que le barbotage, l'agitation, etc.

Rempli de spores, en conditions de reproductibilité, ce stérilisateur de 1 000 litres ne pourrait contenir que mille fois dix milliards de spores, c'est à-dire 1 suivi de treize zéros ($10^{13} = 10^3 \times 10^{10}$). Le temps théorique à 120 °C pour stériliser ce nombre de spores est **vingt huit minutes et demie**. Ce temps est celui que l'on calcule par l'application de la formule $F = nD$, en effectuant le produit d'une minute et demie (valeur de D) par dix neuf (valeur de n) puisque dix neuf résulte de l'addition des treize zéros précédents auxquels il faut ajouter six zéros pour parvenir au niveau de stérilité d'un millionième.

$$F = nD_{120\text{ °C}} \rightarrow 19 \times 1,5 \text{ min} = 28,5 \text{ min}$$

A 125 °C, ce temps théorique maximum est de 9 minutes (28,5 minutes divisées par 3,162 qui est le taux de létalité à 125 °C)

A 134 °C, ce temps théorique maximum est de 1,13 minutes (28,5 minutes divisées par 25,12 qui est le taux de létalité à 134 °C)

Si l'on objectait que la valeur de $D_{120\text{ °C}}$ de la souche de référence peut être deux fois plus élevée, en effet certaines espèces de spores de *Bacillus stearothermophilus* peuvent présenter des valeurs de $D_{120\text{ °C}}$ jusqu'à 3 minutes, les temps théoriques maxima seraient multipliés par 2 soit : 18 minutes à 125 °C et 2,3 minutes à 134 °C.

Fixer des temps de stérilisation à des températures au-delà de ces durées **n'a aucun sens physique**.

Plutôt que d'afficher systématiquement des temps plus longs ou des températures plus élevées, le responsable de stérilisation doit vérifier les trois hypothèses suivantes :

- La vapeur est-elle omniprésente ?
- La température de l'organe de régulation est-elle la température la plus froide de la charge ?
- L'écart entre la température de régulation et la plus basse température dans la charge, est-il inférieur à $1K^1$?

Il est facile de vérifier la première hypothèse par un test de Bowie-Dick. Si le noircissement de l'encre est uniforme, la vapeur est omniprésente et

1 - Le kelvin, abréviation K, est l'unité légale de température, cf. « Unités et symboles » à la fin de l'ouvrage.

dans ce cas, la charge est à une température homogène, avec un écart ne dépassant pas 1K, car la physique interdit la coexistence d'un milieu homogène de vapeur et de « points froids ». L'hétérogénéité ne pourrait provenir que d'une mauvaise qualité de l'encre.

Les condensats sont toujours plus froids que la vapeur. Si celle-ci est omniprésente, le point le plus froid est celui où l'on purge les condensats. C'est précisément à cet endroit que sont placées les sondes des thermostats de régulation. Donc si la première hypothèse est vérifiée, la deuxième l'est également.

Il n'est pas difficile de vérifier la troisième hypothèse, au moyen des **tubes-témoins** indicateurs de température, dont malheureusement l'usage a quasiment disparu des hôpitaux alors qu'ils sont indiscutablement les **meilleurs indicateurs embarquables** pour le repérage de la température minimale (cf. chapitre 13 page 172).

Les corps purs sont caractérisés par une température constante de fusion. Le degré de pureté des cristaux contenus dans ces ampoules leur confère un degré de confiance de - 1K. Le signe - devant 1K s'explique chimiquement parce que la température de fusion d'un corps chimique impur est toujours inférieure à celle de ce corps lorsqu'il est pur. Par conséquent, il est nécessaire de s'assurer de la qualité de ces tubes-témoins et de la pureté chimique de leur contenu. En revanche, il n'est pas nécessaire de calibrer fréquemment le thermostat de régulation, opération assez délicate, donc coûteuse, que l'on peut se contenter de faire annuellement ; il suffit de s'assurer qu'à la température affichée, les cristaux contenus dans un ou plusieurs tubes-témoins de température, répartis judicieusement dans la charge, ont fondu, fusion accompagnée d'un changement de couleur.

Ceci garantit que la température indiquée par le régulateur est au moins égale à celle que caractérise la fusion de l'ampoule. *A fortiori*, elle ne peut lui être inférieure, ceci avec un degré de confiance supérieur à 1K. On peut ainsi s'assurer de la véracité de la troisième hypothèse.

Ces essais permettent de vérifier que, dans le cas le plus défavorable, le cumul des écarts de température dus à l'hétérogénéité et à la justesse du régulateur ne dépasse pas 2K.

Dans les stérilisateur à vapeur modernes, maintenus en bon état de fonctionnement, la température dans la charge n'est jamais **inférieure** de plus de 3K à celle indiquée par le thermostat de régulation.

Bien que la norme EN 285 spécifie que les « températures mesurées au point de mesure de

référence de la chambre du stérilisateur et la température mesurée au centre géométrique nominal d'un paquet d'essai standard doivent ... ne pas différer les unes des autres de plus de 2K », plaçons-nous dans une hypothèse encore plus défavorable, en suspectant qu'il existe un point froid dont la température serait à une température de trois degrés inférieure à la température affichée. Ce « point froid » serait à 117 °C au lieu de 120 °C. Appliquons la deuxième loi sur la variation de vitesse de stérilisation avec la température.

A 117 °C, l'effet stérilisant est la moitié de celui obtenu à 120 °C (cf. tableau VI page 79). Donc, à 117 °C, le temps théorique maximum est le double des vingt-huit minutes et demi calculées ci-dessus pour la température de 120 °C, soit : $28,5 \text{ min} \times 2 = 57 \text{ minutes}$.

Rappelons cependant que ce temps théorique suppose que le stérilisateur ne contient que des spores revivifiables ! Et que l'écart de température suspecté est de - 3K, alors qu'après une phase de prétraitement convenable de la charge, les mesures montrent que cet écart est rarement supérieur à 1K.

En supposant un cumul maximum du décalage et de l'hétérogénéité en température de 3K et ayant fait une hypothèse sur un degré de contamination initiale invraisemblable, ceci afin de conserver une très importante marge de sécurité, on démontre qu'il n'est **pas justifiable théoriquement de dépasser à 120 °C des temps de stérilisation au-delà de 57 minutes**.

Et au-delà de 120 °C ?

En stérilisation hospitalière, on utilise souvent des températures comprises entre 120 °C et 140 °C.

Faisons les mêmes hypothèses que précédemment :

- Toutes les spores contaminantes sont aussi résistantes que celles du *Bacillus stearothermophilus*.
- Le cycle comporte une phase préalable de prétraitement assurant une homogénéité satisfaisante ($\pm 1K$).
- A la fin de cette phase de prétraitement, on a vérifié par un test de Bowie-Dick que la vapeur est omniprésente.
- La somme représentant le cumul de l'hétérogénéité en température et le décalage (vers le bas) du thermomètre de régulation est inférieure à 3K.
- La contamination initiale plafonnée à dix milliards de spores par objet sera réduite à 0,000 001, pour satisfaire à la définition du mot STÉRILE dans la norme EN 556.

– Les effets stérilisants accumulés pendant la période de prétraitement, incluant le chauffage, ne sont pas pris en compte, hypothèse qui contribue à accroître la marge de sécurité.

Si, dans ces conditions, on a admis que 57 minutes à 120 °C, arrondis à 60 minutes, confèrent une marge suffisante de sécurité, à quelques températures usuelles, les temps équivalents (procurant la même valeur stérilisatrice) sont indiqués dans le tableau I.

TABLEAU I
QUELQUES TEMPS ÉQUIVALENTS À DIVERSES TEMPÉRATURES

115 °C	120 °C	125 °C	130 °C	133 °C	134 °C	135 °C	140 °C
190 min	60 min	19 min	6 min	3 min	2,4 min	1,9 min	0,6 min

Si les hypothèses précédentes sont exactes, il est **injustifiable** d'afficher des temps de stérilisation plus longs que ceux figurant dans ce tableau.

Basées sur plus de soixante années d'expérimentations scientifiques, ces valeurs ne peuvent plus être remises en question. Ce serait revenir à l'empirisme régnant au temps de la croyance dans les générations spontanées, à laquelle Pasteur mit un terme. Sauf à démontrer qu'il existe des micro-organismes plus résistants que les spores de *Bacillus stearotherophilus* (cf. pages 61-63 : ATNC).

Les seules raisons qui peuvent amener le responsable de la stérilisation à fixer des paramètres conduisant à une sur-stérilisation **ne sont justifiables que par des motifs médico-légaux et jurisprudentiels**.

Plutôt que d'épiloguer sur le retard Δt (cf. figure 4, page 42) dû à l'égalisation entre la température de la chambre de stérilisation atteinte à l'instant t_1 , définissant le début de la période plateau, et la température de la charge, atteinte à l'instant t_2 , définissant le début du temps de maintien, il paraît meilleur, d'un point de vue méthodologique, de considérer que le cycle thermique est constitué de trois phases thermiques consécutives :

- Le chauffage, appelé souvent **prétraitement**, qui, sur la figure 4 chapitre 2, page 42, se termine à t_2 .
- Le palier de stérilisation, appelé souvent **traitement**, qui sera décompté entre t_2 et t_3 , appelé dans la terminologie européenne : temps de *maintien*.
- La fin du cycle constituée principalement des phases de purge et de séchage, appelé souvent **post-traitement**, qui débute à l'instant t_3 .

Au lieu de focaliser son attention sur ce décalage Δt qui, lorsque le cycle de prétraitement est convenable, est très court, et de plus, peu accessible par

des mesures de routine, il paraît préférable de définir expérimentalement l'instant t_2 avec des charges types en conjuguant l'essai de Bowie-Dick et l'observation de la fusion des tubes-témoins.

Puis selon les températures choisies et vérifiées expérimentalement au cœur de la charge, appliquer des durées de palier de stérilisation Δt égales à $t_3 - t_2$, selon les valeurs qui figurent dans le tableau I.

Il se peut que ce soit la méconnaissance et l'exagération de l'estimation de Δt qui conduisent souvent l'opérateur à **allonger inconsidérément** Δt .

La connaissance pratique de la deuxième loi de la stérilisation et son utilisation montrent que **des contrôles de routine très simples et peu coûteux** peuvent garantir l'efficacité de la stérilisation et qu'il vaut mieux faire ces contrôles quotidiennement plutôt que d'afficher de façon **irréfléchie** des temps et des températures de stérilisation excessifs, car ces conditions sont préjudiciables aux objets eux-mêmes et limitent leur possibilité de réutilisation.

Note : Plutôt que de fixer la température de stérilisation à 134 °C parce que, dans les tables de Regnault, la pression de 3 bars correspond à 133,5 °C, nous suggérons d'ajuster la température de stérilisation à 133 °C qui est la valeur arrondie de la température immédiatement supérieure à la température de fusion des cristaux d'urée. La température de fusion de l'urée, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, pure est : 132,7 °C. L'urée est un corps de formule chimique simple, facile à préparer, et de température de fusion bien connue. Cela mettra l'accent sur le fait que c'est la température qui gouverne la cinétique de la réaction de stérilisation et non la pression.

Si, comme elle le devait, la durée de palier de stérilisation est fixée en fonction de la température repérée par les tubes-témoins de température, ceux-ci doivent être d'une **qualité certifiée par leur fournisseur**. Le responsable de la stérilisation doit exiger de ce fournisseur qu'il certifie un écart maximal de 1K entre la température de fusion du corps cristallin contenu dans l'ampoule et la température que l'on veut repérer avec cette ampoule. Ceci est

d'autant plus nécessaire que les tubes-témoins de mauvaise qualité pourraient faire croire que la température a été atteinte alors qu'un degré de purification insuffisant des cristaux pourrait provoquer leur fusion plusieurs degrés **en dessous** de la température qu'ils doivent indiquer.

Le responsable de la stérilisation doit également s'assurer de l'omniprésence de la vapeur par le test de Bowie-Dick. La qualité du support du test (bandelette, feuille témoin, paquet test prêt à l'emploi), doit être **certifiée par son fournisseur**.

Les moyens avec lesquels ces deux contrôles sont pratiqués, sont **les plus simples et les moins coûteux**. Bien utilisés, ils permettent de donner des garanties sur la qualité de la stérilisation au moins égales sinon supérieures à celles que l'on pourrait obtenir avec une instrumentation sophistiquée, donc coûteuse et d'emploi délicat.

Le responsable de la stérilisation, reconnaissant la validité des lois physiques, doit **abandonner les pratiques empiriques**. Il pourra ainsi cumuler les économies d'énergie et les économies de contrôle inutiles et coûteux, et allonger la durée de vie des matériels et des objets qui lui sont confiés, tout en respectant les conditions nécessaires de sécurité exigées pour une bonne stérilisation.

ÉTUDE ALGÈBRIQUE DES DEUX LOIS LOGARITHMIQUES DE LA STÉRILISATION

Pour émerger de l'empirisme et s'élever au rang de science, la microbiologie, comme toute discipline scientifique a commencé par l'observation de faits expérimentaux, on a ensuite isolé les paramètres qui les font varier et enfin **mesuré** les conséquences de ces variations. De cette façon, les observations peuvent être reproduites, ce qui est indispensable pour que le scientifique puisse dégager les lois de leur comportement et les comparer à des modèles théoriques.

La loi d'Arrhenius est l'occasion d'en donner ici un exemple.

Cela demandera près de trois quarts de siècle pour établir expérimentalement les lois de la stérilisation.

Les premiers résultats ont été publiés par Ball et Bigelow, en 1921.

Le modèle théorique qui se rapproche le plus de ces observations expérimentales, est celui d'Arrhenius, qui en 1889, avait proposé sa théorie des « chocs utiles » (cf. chapitre 5, page 66).

Dans le cas que nous étudions le modèle théorique avait donc précédé la confirmation expérimentale de plus de trente ans.

Quelle que soit la réalité biologique, tout se passe chimiquement comme lors d'une réaction d'hydrolyse qui est une réaction bimoléculaire dans laquelle l'un des réactifs est en excès :



En cinétique chimique, cette réaction est traitée comme une réaction du premier ordre.

Si N est la concentration de A, et t le temps, la concentration N décroît dans le temps selon l'équation :

$$\frac{dN}{dt} = -kN$$

k est appelée constante de vitesse de la réaction.

Cette équation signifie que la transformation de A est d'autant plus lente que A est moins concentré.

Il est intéressant de remarquer la similitude de cette équation avec celle qui traduit la vitesse de purge de l'air d'une enceinte par une pompe à vide :

$$\frac{d|C|}{dt} = -k|C|$$

dans laquelle |C| est la concentration de l'air dans l'enceinte.

Il y a une parfaite analogie mathématique entre les deux phénomènes, ce qui permet de dire, de façon imagée, que le **stérilisateur** agit comme une **pompe à micro-organismes**.

On sait par expérience qu'il est impossible d'atteindre le **vide absolu**. Cette comparaison permet de mieux appréhender l'impossibilité théorique de parvenir à la destruction totale des micro-organismes.

Au cours du traitement thermique, à température constante, le nombre de micro-organismes de souche pure et homogène décroît logarithmiquement en fonction du temps, ce que traduit la courbe de survie tracée ci-après. Certaines espèces sporulées ont des cinétiques complexes non logarithmiques.

Le tracé des courbes de régression n'a pas toujours la linéarité assez remarquable de celle du *Bacillus stearothermophilus*, en particulier au cours des premiers instants. Dans l'intervalle 100 °C-150 °C, les formes les plus fréquemment rencontrées (80 % des cas) sont de l'un des trois types : 1-2-3 représentées sur la figure 4, page 75.

La linéarité de la courbe de régression du *Bacillus stearothermophilus* peut donc être considérée comme un cas particulier.

La linéarité des courbes 1-2-3 s'améliore avec la durée du traitement. Plus que leur linéarité, ce qui importe, ce n'est pas seulement que leur pente

devienne constante après un certain temps mais que la valeur absolue de cette pente soit toujours supérieure à celle du *Bacillus stearothermophilus*, et corresponde donc à des valeurs inférieures de D, justifiant l'utilisation de $D_{121,1\text{ °C}} = 1,5$ minutes pour les applications numériques faites dans la pratique.

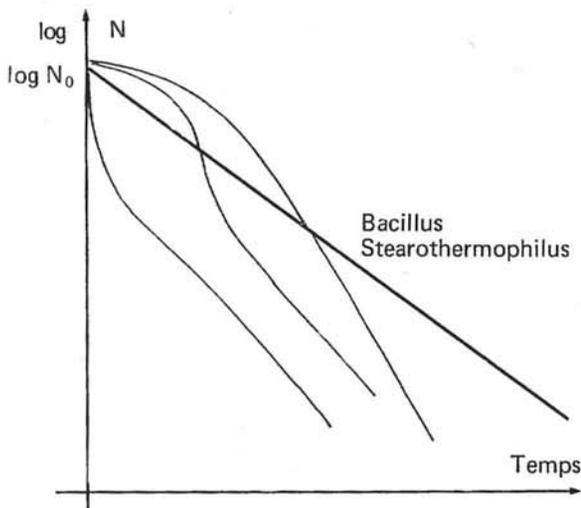


Figure 4 : Cinétiques d'inactivation de spores bactériennes.

L'observation expérimentale est confirmée théoriquement par l'intégration de l'équation différentielle :

$$\frac{dN}{dt} = -kN$$

qui est une façon abrégée d'écrire que l'inactivation du petit nombre de micro-organismes (dN) par

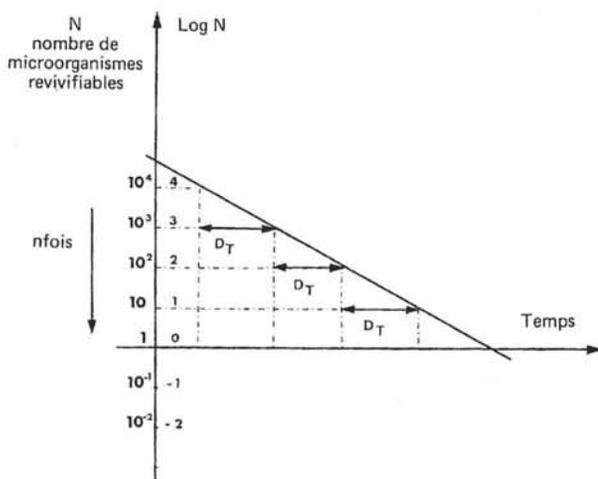


Figure 5 : Courbe de survie (ou droite de régression) à température constante.

unité de temps (dt) est inversement (signe -) proportionnelle (k) au nombre (N) de spores revivifiables.

Le résultat de l'intégration est :

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

que l'on peut écrire :

$$\ln \frac{N}{N_0} = -kt$$

dans laquelle :

- N_0 est le nombre initial des micro-organismes revivifiables dans un volume déterminé,
- N est le nombre final des micro-organismes revivifiables dans le même volume,
- k est la constante de vitesse,
- t est le temps.

La stérilisation par l'air chaud, par les gaz alkylants et la radiostérilisation sont également décrites par des lois logarithmiques, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement lors de la généralisation de la notion de valeur stérilisatrice.

Les théoriciens de la stérilisation ont évalué la thermorésistance des micro-organismes sporulés par plusieurs grandeurs tirées de cette équation.

Ces grandeurs sont énumérées ci-après.

Le temps de réduction décimale : D_T

Le temps de réduction décimale D_T est, à chaque température, le temps nécessaire pour inactiver 90 % des micro-organismes présents au début du traitement, ou ce qui revient au même, réduire dix fois la valeur de la population initiale.

Par définition :

$$t = D_T, \text{ lorsque } \frac{N}{N_0} = \frac{1}{10}$$

$$\ln \frac{1}{10} = -kD_T = 2,303 \log \frac{1}{10}$$

$$D_T = \frac{2,303}{k}$$

D_T , homogène à un temps, s'exprime en minutes. Quelques valeurs de D_T pour des indicateurs biologiques inscrits à la Pharmacopée européenne sont indiquées sur le tableau II.

D_T est l'inverse de la pente de la courbe d'inactivation.

TABEAU II
VALEURS DE $D_{121,1}^{\circ C}$ EN MINUTES POUR DIFFÉRENTES SOUCHES UTILISÉES
À LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX DE PARIS COMME INDICATEURS BIOLOGIQUES

	Milieu de dessiccation		
	Eau bidistillée	Solution protéique dite III	Triton X 100 en solution à 0,1 p. mille
<i>Bacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953 - préparation récente - conservé 3 mois au réfrigérateur	2,80 2,10	2,10 1,20	1,80 1,20
<i>Bacillus subtilis var niger</i> ATCC 9372	0,6*	-	0,2
<i>Bacillus pumilus</i> E 601	0,3*	-	0,2
<i>Clostridium sporogenes</i> CNCM G01	0,4*	-	0,4
<i>Bacillus polymyxa</i> CNCM 5275	0,2*	-	-

(*) = valeur moyenne, cinétique non logarithmique
 (Selon J.-C. Darbord, *Sci. Techn. Pharm.*, T11 N°7 Sept 1982.)

La valeur d'inactivation thermique : z

Le temps de réduction décimale D_T décroît avec la température T selon une loi logarithmique. En effet, on a observé expérimentalement que, dans l'intervalle de température 115-140 °C utilisé en stérilisation par la vapeur, pour une même variété de spores, la représentation graphique de $\log D_T = f(T)$ est une droite.

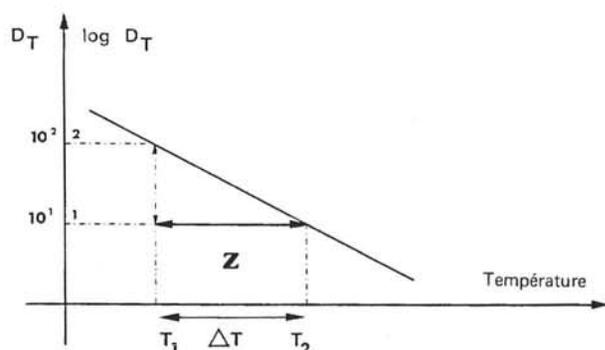


Figure 6 : Détermination graphique du facteur z.

z est l'élévation de température permettant de réduire 10 fois la valeur de D_T , ou l'augmentation de température qui multiplie par 10 la vitesse de destruction des micro-organismes.

z est l'inverse de la pente de la droite $\log D_T = f(T)$.

z est homogène à une température et s'exprime en degrés Celsius.

En conclusion, les phénomènes de stérilisation sont régis par deux lois logarithmiques.

Selon la première de ces deux lois : à température constante, la population de micro-organismes revivifiants décroît logarithmiquement en fonction du temps.

Selon la deuxième loi, qui est la loi d'**Arrhenius**, la vitesse de cette décroissance ne dépend que de la température, et elle s'accroît exponentiellement en fonction de celle-ci.

Ce qu'exprime l'équation :

$$k = A e^{-\frac{E_0}{RT}}$$

dans laquelle :

- k est la vitesse du phénomène,
- A est une constante ne dépendant que des unités,

- E_0 est l'énergie d'activation des micro-organismes,
- R est la constante des gaz parfaits,
- T est la température absolue.



Figure 7 : Portrait d'Arrhenius.

Arrhenius racontait lui-même cette anecdote à propos de l'attitude de son directeur de recherches vis-à-vis des idées nouvelles :

« Je m'adressai à mon professeur, Cleve, que j'admirais beaucoup et je lui disai : "J'ai une théorie nouvelle sur la conductibilité électrique qui est la cause des réactions chimiques." Il me dit : "C'est très intéressant." Puis il me dit : "Au revoir." Il m'expliqua plus tard qu'il savait très bien que l'on émettait de très nombreuses théories nouvelles et qu'il était à peu près certain qu'elles étaient toutes fausses, et que peu après elles disparaissaient. Par conséquent, se référant à la statistique sur la formation des idées, il avait conclu que ma théorie ne survivrait pas très longtemps.»

La concordance du modèle expérimental de Bigelow avec le modèle théorique d'Arrhenius est vérifiée de la façon suivante.

A partir de la courbe $\log D_T = f(T)$ pour chaque valeur de D_T , on calcule la valeur :

$$k' = \frac{1}{T}$$

Si les deux modèles concordent, la courbe $\ln k' = f\left(\frac{1}{T}\right)$ doit être une droite.

La **concordance** des valeurs expérimentales **avec le modèle théorique** est vérifiée dans l'intervalle 100 °C-150 °C, avec une approximation **meilleure que 1 %**.

z étant l'inverse de la pente de la courbe $\log D_T = f(T)$, et E_0/R l'inverse de la pente de la courbe $\ln k' = f\left(\frac{1}{T}\right)$, puisque k et D_T sont liés par la relation

$k = 2,303/D$, E_0 et z sont liés dans l'intervalle de température considéré (115-140 °C) par la relation :

$$z = \frac{2,3 RT^2}{E_0}$$

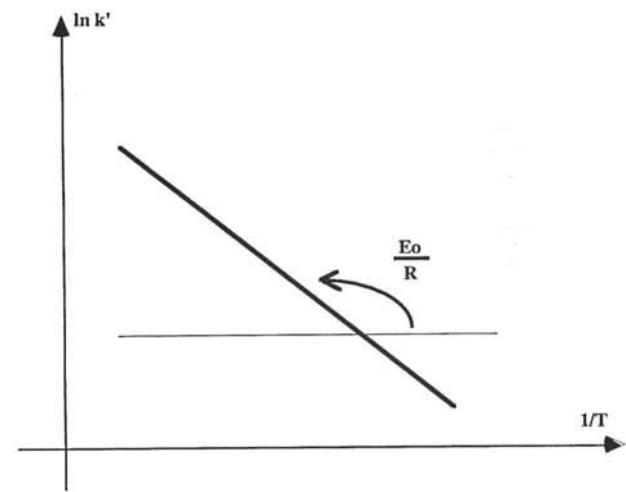


Figure 8 : Concordance des modèles théorique et expérimental de la cinétique d'inactivation des micro-organismes.

Ceci permet de dire, même si la réalité biologique est beaucoup plus complexe, que la **destruction des spores par l'eau peut être globalement attribuée à une réaction chimique d'hydrolyse** qui est une réaction du premier ordre, ce qui signifie qu'un site, chimiquement actif, du micro-organisme (activé) est inactivé par **une** molécule d'eau pour inactiver ce site.

Le micro-organisme sera inactivé lorsque tous ses sites, chimiquement actifs, seront hydrolysés.

En adoptant $z = 10$ °C, on ne fait que choisir, comme **référence**, un **micro-organisme théorique** un peu plus thermo-résistant, au-delà de 120 °C, que le micro-organisme de référence, qui **lui**, *Bacillus stearothermophilus*, est bien **réel** et, supposé, plus résistant que tout autre micro-organisme sporulé, comme le montre la figure 4.

TABLEAU III
VALEURS DE D ET DE z POUR DIVERSES SOUCHES DE RÉFÉRENCES UTILISÉES POUR LA DÉTERMINATION DE L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS THERMIQUES DES CONSERVES

	D (min) à 121,1°C	z (°C)
Risque hygiénique (botulisme) <i>Clostridium botulinum</i> 62 A	0,20	10
Risque hygiénique (substitut de <i>Cl. botulinum</i>) Risque d'altération : gonflement à 30 °C <i>Clostridium sporogenes</i> PA 3679	1,31	10
Risque d'altération : surissement sans gonflement à 55 °C <i>Bacillus stearothermophilus</i> FS 1518	3,01	10
Risque d'altération : jus de tomate <i>Bacillus coagulans</i> var. <i>thermoacidurans</i> 43 P	3,8	9,45

Souches de références utilisées pour la détermination de l'efficacité des traitements thermiques des conserves.

Lorsque l'intervalle de température z est plus grand, la valeur absolue de la pente de la droite $\log D_T = f(T)$ est plus petit, et l'accroissement de la vitesse est moins rapide, et vice-versa.

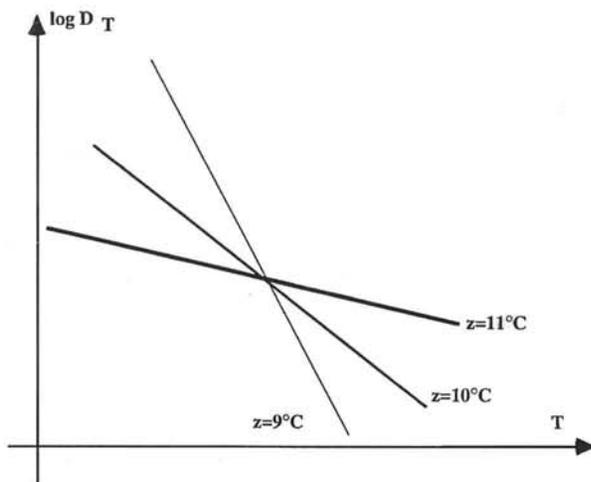


Figure 9 : Variation de la vitesse d'inactivation de spores bactériennes pour trois valeurs de z.

Pourquoi la valeur $z = 10\text{ °C}$ est-elle particulièrement intéressante ?

C'est parce que 10 est aussi la base des logarithmes décimaux.

Ce qui précède démontre que, pour une valeur de $z = 10\text{ °C}$, 100 minutes à 100 °C produisent le même effet que 10 minutes à 110 °C et que 1 minute à 120 °C.

TABLEAU IV
VARIATION DU TEMPS ÉQUIVALENT AVEC LA TEMPÉRATURE

F_T Temps équivalents	Température	
	°C	°F
100 minutes	110	212
10 minutes	110	230
1 minute	120	248
0,1 minute	130	260
0,01 minute	140	278

Temps équivalent : F_T
et taux de létalité : L_T^z

A chaque température T est lié un temps de destruction thermique, F_T , appelé **temps équivalent**, car il est équivalent au temps qui aurait été nécessaire pour produire le même effet de stérilisation à la température de référence $T_{\text{réf}}$ (120 °C). Il s'exprime en minutes.

L'effet létal, souvent cité dans la littérature, est l'inverse de la quantité précédente, il s'exprime donc en min^{-1} .

$$\text{Effet létal} = \frac{1}{F_T} = \frac{1}{\text{temps équivalent}}$$

Pour additionner les effets stérilisants, on se sert plutôt d'un nombre **sans dimension** (au sens physique de ce terme) qui est le **taux de létalité L_T^z** défini par le rapport :

$$L_T^z = \frac{\text{effet létal à la température } T}{\text{effet létal à la température de référence } T_{\text{réf}}}$$

$$L_T^z = \frac{\frac{1}{F_T}}{\frac{1}{F_{T_{\text{réf}}}}} = \frac{F_{T_{\text{réf}}}}{F_T}$$

Sans dimension physique, **le taux de létalité s'exprime en %.**

Par exemple, le taux de létalité à 110 °C est :

$$L = \frac{\frac{1}{10 \text{ min}}}{\frac{1}{1 \text{ min}}} = 0,1$$

= 10 % de celui obtenu pendant le même temps à 120 °C

Le taux de létalité est multiplié par dix chaque fois que la température s'accroît de 10 °C, ce que résume le tableau V.

Ce tableau peut également être interprété de la manière suivante : un traitement à 100 °C n'aura

contribué à la stérilisation que pour 1 % au traitement de même durée à 120 °C. A 110 °C, la contribution sera de 10 %.

Par contre, à 130 °C, ce traitement aurait duré dix fois moins longtemps, et à 140 °C cent fois moins longtemps.

$$\text{L'équation} = \frac{F_{T_{\text{réf}}}}{F_T} = 10^{\frac{T - T_{\text{réf}}}{z}}$$

en choisissant $T_{\text{réf}} = 120 \text{ °C}$ et $z = 10 \text{ °C}$ devient

$$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}} = 10^{\frac{T - 120 \text{ °C}}{10 \text{ °C}}}$$

Son calcul pour des valeurs de T échelonnées de demi-degré en demi-degré, permet de calculer des valeurs qui, réunies dans des tables analogues aux tables de logarithmes, permettent de cumuler très facilement les effets stérilisants à chaque température.

TABLEAU V
VARIATION DU TAUX DE LÉTALITÉ AVEC LA TEMPÉRATURE

T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$
100	0,01 ou 1 %	110	0,1 ou 10 %	120	1 ou 100 %	130	10 ou 1000 %	140	100 ou 10 000 %

TABLEAU VI
TAUX DE LÉTALITÉ POUR $T_{\text{réf}} = 120 \text{ °C}$ ET $z = 10 \text{ °C}$

T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$	T °C	$L_{120 \text{ °C}}^{10 \text{ °C}}$
100	0,010	110	0,100	120	1,000	130	10,000
100,5	0,011	110,5	0,112	120,5	1,122	130,5	11,22
101	0,013	111	0,126	121	1,259	131	12,59
101,5	0,014	111,5	0,141	121,5	1,413	131,5	14,13
102	0,016	112	0,159	122	1,585	132	15,85
102,5	0,018	112,5	0,178	122,5	1,778	132,5	17,78
103	0,020	113	0,200	123	1,995	133	19,95
103,5	0,022	113,5	0,224	123,5	2,239	133,5	22,39
104	0,025	114	0,251	124	2,512	134	25,12
104,5	0,028	114,5	0,282	124,5	2,818	134,5	28,18
105	0,032	115	0,316	125	3,162	135	31,62
105,5	0,036	115,5	0,355	125,5	3,548	135,5	35,48
106	0,040	116	0,398	126	3,981	136	39,81
106,5	0,045	116,5	0,447	126,5	4,467	136,5	44,67
107	0,050	117	0,501	127	5,012	137	50,12
107,5	0,056	117,5	0,562	127,5	5,623	137,5	56,23
108	0,063	118	0,631	128	6,310	138	63,10
108,5	0,071	118,5	0,708	128,5	7,080	138,5	70,80
109	0,079	119	0,794	129	7,943	139	79,43
109,5	0,089	119,5	0,891	129,5	8,912	139,5	89,12

TABLEAU VII
TAUX DE LÉTALITÉ POUR $T_{ref} = 250\text{ °F} = 121,1\text{ °C}$
ET $z = 18\text{ °F} = 10\text{ °C}$
 $F_{120\text{ °C}} = 1,29 F_{121,1\text{ °C}}$

T °C	$L_{121,1\text{ °C}}^{10\text{ °C}}$						
100	0,008	110	0,077	120	0,774	130	7,744
100,5	0,009	110,5	0,087	120,5	0,869	130,5	8,688
101	0,010	111	0,098	121	0,975	131	9,749
101,5	0,011	111,5	0,109	121,5	1,094	131,5	10,94
102	0,012	112	0,123	122	1,227	132	12,27
102,5	0,014	112,5	0,138	122,5	1,377	132,5	13,77
103	0,015	113	0,155	123	1,545	133	15,45
103,5	0,017	113,5	0,173	123,5	1,734	133,5	17,34
104	0,020	114	0,195	124	1,945	134	19,45
104,5	0,022	114,5	0,218	124,5	2,182	134,5	21,82
105	0,024	115	0,245	125	2,448	135	24,48
105,5	0,027	115,5	0,275	125,5	2,747	135,5	27,47
106	0,031	116	0,301	126	3,083	136	30,83
106,5	0,035	116,5	0,346	126,5	3,459	136,5	34,59
107	0,039	117	0,388	127	3,881	137	38,81
107,5	0,044	117,5	0,435	127,5	4,354	137,5	43,54
108	0,049	118	0,489	128	4,886	138	48,86
108,5	0,055	118,5	0,548	128,5	5,482	138,5	54,82
109	0,062	119	0,615	129	6,151	139	61,51
109,5	0,069	119,5	0,690	129,5	6,901	139,5	69,01

En choisissant une valeur de z (10 °C) plus élevée que la valeur de z des micro-organismes réels, on peut dire que les valeurs de L figurant dans les tableaux VI et VII sont systématiquement minorées. Le taux de létalité réel étant plus élevé (avec une valeur plus petite de z), cette minoration conduira à observer des temps de traitement plus longs, donc accroîtra la sécurité du traitement.

Dans la même colonne figurent les valeurs qui expriment le taux de létalité en %.

Chaque tableau pourrait se limiter à une seule colonne, car les nombres figurant dans chaque colonne sont les multiples de dix des nombres figurant dans la colonne L qui la précède. Grâce à ce tableau, il est possible de faire correspondre la contribution à l'effet stérilisant global de chaque instant du cycle.

Quelques valeurs usuelles sont particulièrement démonstratives.

TABLEAU VIII
TAUX DE LÉTALITÉ
ET TEMPS ÉQUIVALENTS POUR
QUELQUES TEMPÉRATURES USUELLES

Température	T °C	110 °C	120 °C	126 °C	134 °C	140 °C
Taux de létalité (%)	$L_{120\text{ °C}}^{10\text{ °C}}$	0,1	1	4	25	100
Temps équivalent (min)	$F_{120\text{ °C}}$	10	1	0,25	0,04	0,01

Une minute à 134 °C produit le même effet stérilisant que **vingt cinq minutes à 120 °C**. Pour produire le même effet qu'une minute à 120 °C, il suffit de 4/100^e de minute à 134 °C (2 secondes et demie).

La valeur stérilisatrice : F_T^z

La somme des effets stérilisants **cumulés au cours du cycle de traitement représente la valeur stérilisatrice du traitement.**

On définit ainsi la **valeur stérilisatrice F_T^z** d'un traitement de stérilisation comme **la somme des effets accumulés** pendant chaque intervalle de temps Δt :

$$F_T^z = \sum L_T^z \cdot \Delta t$$

Ce qui est exprimé algébriquement par l'intégrale :

$$F_T^z = \int_0^t L_T^z \cdot dt$$

et est représenté par l'aire de la surface située sous la courbe $L = f(t)$, comme le représente la figure 2 page 69.

La valeur stérilisatrice F_T^z n'est pas une notion artificielle issue de barèmes empiriques, c'est une expression algébrique de la loi logarithmique $\log D = f(t)$ qui permet **le cumul des effets stérilisants** au cours d'un cycle thermique.

Que signifie F_0 ?

F_0 est le temps, en minutes, de la valeur stérilisatrice lorsque la température de référence est 250 °F, c'est-à-dire 121,1 °C, et $z = 18$ °F (1 °F = un degré Fahrenheit).

$$F_0 = F_{250^\circ\text{F}}^{18^\circ\text{F}} = F_{121,1^\circ\text{C}}^{10^\circ\text{C}}$$

Cette référence aux degrés Fahrenheit rappelle que la notion de valeur stérilisatrice a été mise au point dans l'industrie de la conserverie, aux États-Unis.

Le monde entier, adoptera avant longtemps les températures de référence des degrés Celsius et l'échelle centésimale.

F_0 qui est $F_{250^\circ\text{F}}^{18^\circ\text{F}}$ deviendra alors de façon universelle : $F^* = F_{120^\circ\text{C}}^{10^\circ\text{C}}$

Généralité de la notion de valeur stérilisatrice

La notion de valeur stérilisatrice, mise au point pour quantifier les effets stérilisants obtenus par la vapeur d'eau, est-elle généralisable à d'autres procédés de stérilisation ?

Certainement **oui**.

Tous les procédés de stérilisation pouvant être décrits expérimentalement, par les deux lois logarithmiques qui rendent compte des réactions du premier ordre, peuvent être quantifiés par la notion de valeur stérilisatrice.

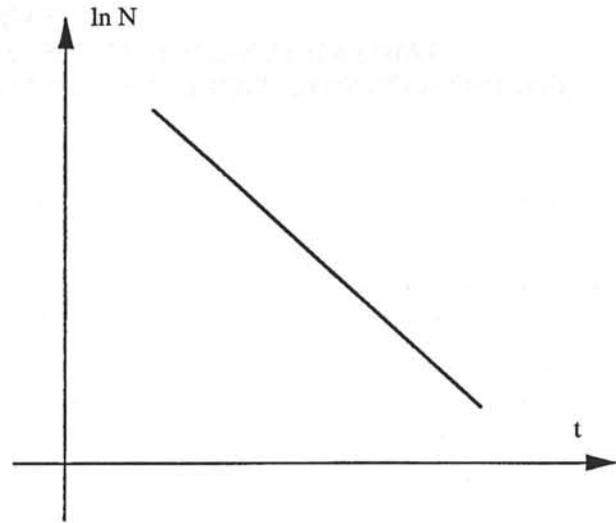


Figure 10 : Cinétique d'inactivation 1^{re} loi

$$\ln \frac{N}{N_0} = -kT.$$

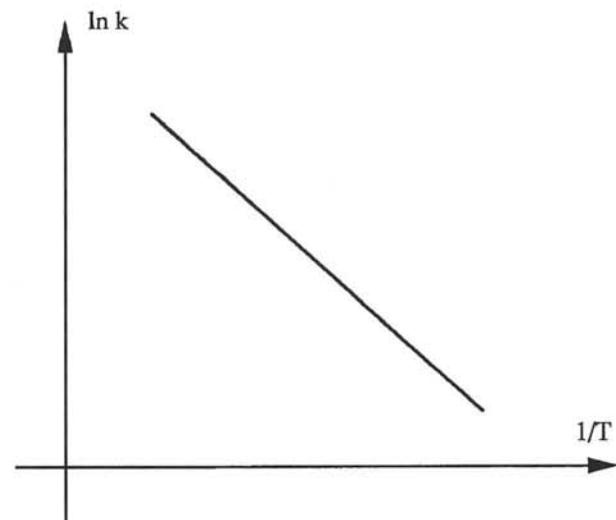


Figure 11 : Cinétique d'inactivation 2^e loi (Arrhenius)

$$k = A e^{-\frac{E_0}{RT}}.$$

Il a été démontré que, dans la plupart des cas, la destruction des microorganismes sporulés par :

- les agents oxydants,
- les agents hydrolysants,
- les agents alkylants,
- les rayonnements X, γ , e^- accélérés,

peut être quantifiée **en première approximation** par les lois régissant les réactions chimiques ou physiques du premier ordre.

TABLEAU IX
TABLEAU SYNOPTIQUE DES VALEURS DE RÉFÉRENCES T, D ET z
POUR LES QUATRE PROCÉDÉS DE STÉRILISATION INSCRITS À LA PHARMACOPÉE

Procédés physico-chimiques utilisés à l'hôpital et dans l'industrie				Procédé physique industriel	
Procédés	Chaleur sèche (oxygène)	Chaleur humide (eau)	Gaz alkylants C ₂ H ₄ O - HCHO	Rayonnements ionisants : e ⁻ accélérés, γ	
micro-organismes sporulés	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 9372	<i>Bacillus stearothermophilus</i> ATCC 12980	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 9372	<i>Bacillus pumilus</i> ATCC 18884	
Valeurs de références	T(°C)	180 °C	120 °C	50 °C	T ambiante
	D(min)	3 min	1,5 min	2,5 min	3,2 kGy
	z(°C)	30 °C	10 °C	40 °C	

Dans les procédés industriels de stérilisation par rayonnements ionisants, l'agent stérilisant est un photon γ ou un e⁻ accéléré.

Pouvoir rassembler dans un même tableau les valeurs de références des principaux procédés de stérilisation utilisés à l'hôpital et dans l'industrie démontre que, même s'ils paraissent très différents à leurs utilisateurs, pour le chimiste, quelle que soit la réalité biologique, si complexe soit-elle, ces procédés sont interprétables par un même modèle théorique presque centenaire (S. Arrhenius : *Lärobok i theoretik elektrokemi* 1900) dont les premières confirmations expérimentales (W. D. Bigelow : *The Logarithmic Nature of Thermal Death Time Curves* 1921) ont elles-mêmes au moins soixante quinze ans.

Tous les procédés qui ont recours à ces agents stérilisants peuvent donc être caractérisés par leur valeur stérilisatrice. Seules changent, d'un procédé à l'autre, les valeurs de D_T et de z.

Par exemple, pour ne pas quitter le domaine des stérilisateurs d'utilisation courante à l'hôpital :

À l'étuve poupinel

Le micro-organisme de référence est le *Bacillus subtilis* variété *niger* dont la valeur moyenne de D_{160 °C} est comprise entre 3 et 8 minutes.

On pourrait choisir pour valeurs de référence :

T = 180 °C,

z = 20 °C (on trouve dans la bibliographie des valeurs comprises dans une assez large fourchette).

La stérilisation de ce micro-organisme, caractérisé par une valeur z de 20 °C, sera **dix fois moins rapide à 160 °C qu'à 180 °C.**

Si, par conséquent, le temps de maintien à 180 °C est de 30 minutes, il devrait être à 160 °C dix fois plus long, soit 300 minutes (5 heures).

Ceci n'a de signification que si la destruction des micro-organismes suit des lois s'écartant peu des lois logarithmiques qui sont des modèles théoriques simplifiés d'une réalité plus complexe (voir figure 4, page 75).

A cette hypothèse de linéarité s'ajoute, comme indiqué précédemment, l'influence des caractéristiques physiques et géométriques de la charge.

Dans le cas de la stérilisation au Poupinel, l'influence de ces facteurs est beaucoup plus importante que dans le cas de la stérilisation par la vapeur, car les objets ont une inertie thermique beaucoup plus grande au regard du faible pouvoir calorifique de l'air, qui véhicule peu de calories.

De plus la répartition des masses à l'intérieur de la charge est elle-même souvent très hétérogène.

Pour obtenir une valeur stérilisatrice suffisante au cœur de la charge, il faut chauffer longtemps, avec, pour conséquence, un décalage important de la valeur stérilisatrice entre le cœur et la périphérie de la charge.

L'objet le plus lourd placé au centre du conteneur à instruments, représenté sur la figure 13, chauffant beaucoup plus lentement que celui-ci, aura pu ne recevoir qu'une valeur stérilisatrice de 100 minutes, alors que la surface extérieure du conteneur en aura reçu le triple.

Ce croquis pourrait représenter celui de la boîte à instruments servant de charge d'essai dans la norme EN 285.

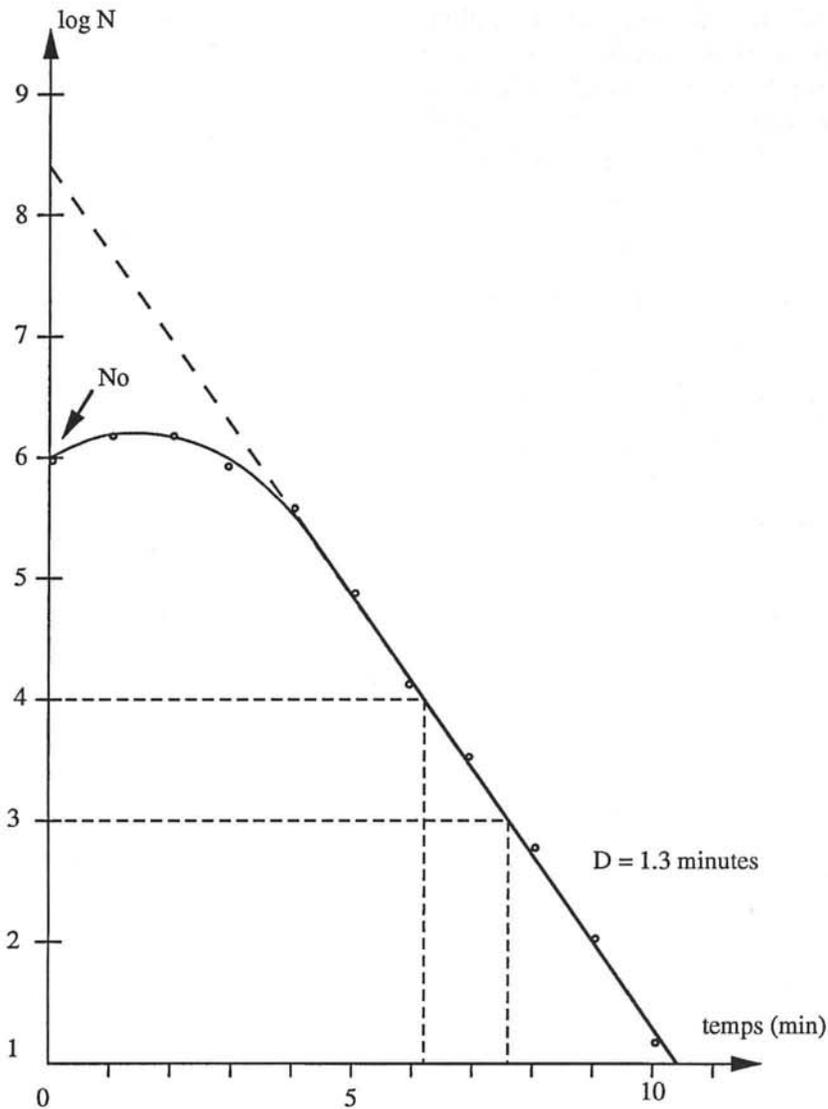


Figure 12 : Courbe expérimentale d'inactivation par l'air chaud.
 Selon PFLUG I.R. et HOLCOM R.G. in Proceedings of the Third PMA, Seminar Programm on Validation of Sterile Manufacturing Processes : Biological Indicators - Washington, D.C.

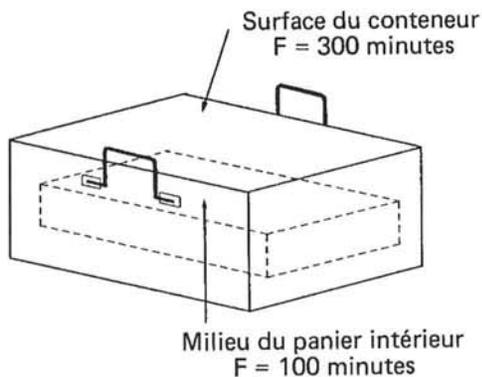


Figure 13 : Conteneur à instruments chirurgicaux.

Au stérilisateur à l'oxyde d'éthylène

Le micro-organisme de référence est également le *Bacillus subtilis* variété *niger* dont la valeur de $D_{50\text{ °C}}$ est comprise entre 2 et 3 minutes.

La notion de valeur stérilisatrice est rarement utilisée pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène. Elle pourrait être généralisée, avec, pour température de référence² :

$$T = 50\text{ °C}$$

² - Le projet de norme pr EN 866 - partie 2 (rédaction de 1992) fait mention d'une température de référence $T = 30\text{ °C}$, et d'une valeur de $D_{30\text{ °C}} \geq 8$ minutes.

Répetons que 55 °C, référence souvent utilisée, ne doit son usage qu'au fait que 55 °C = 130 °F et que les abaques publiées dans la littérature américaine sont tracées pour l'oxyde d'éthylène et de nombreux autres gaz pour les températures 70 °F, 100 °F, et 130 °F.

Quelle valeur choisir pour z ?

La littérature mentionne souvent que la vitesse d'alkylation **double** pour une augmentation de la température de 8 °C. Par conséquent, augmenter dix fois la vitesse nécessite une augmentation de température cinq fois plus grande, c'est-à-dire $z = 40$ °C.

Faute de résultats expérimentaux nombreux, nous retiendrons cette valeur.

Comme dans le cas précédent, ceci n'a une réelle utilité que si l'on peut supposer que toute la charge est uniformément portée de façon progressive de la température ambiante à la température du palier de stérilisation, et maintenue dans des **conditions homogènes de température et d'humidité relative**. Ce qui peut être parfois assez loin de la réalité.

L'influence des caractéristiques physiques (inertie thermique) et géométriques de la charge est encore plus grande que dans le cas précédent. Ceci parce qu'en général, à l'hôpital, faute de prétraitement, le gaz sert lui-même de vecteur de calories et qu'il en transporte moins que l'air, mais aussi parce que l'inertie thermique des charges est souvent plus grande que dans le cas précédent. Il ne semble donc pas très intéressant, *a priori*, d'approfondir cette voie.

En revanche, si, à l'hôpital comme dans l'industrie, on **prétraitait les charges, en température et en humidité**, avant de les placer dans le stérilisateur, on pourrait comparer entre eux des cycles effectués à des températures différentes selon leur valeur stérilisatrice. Le paramètre humidité joue un rôle si important qu'il limite, à l'hôpital, l'usage que l'on peut faire de la notion de valeur stérilisatrice. Nous donnerons néanmoins, figures 14 a-b, pour leur valeur didactique, un exemple numérique qui peut servir de fil conducteur à ceux qui utiliseraient, en stérilisation à l'oxyde d'éthylène, la notion de valeur stérilisatrice.

Ces deux cycles de même valeur stérilisatrice F ont le même effet stérilisant.

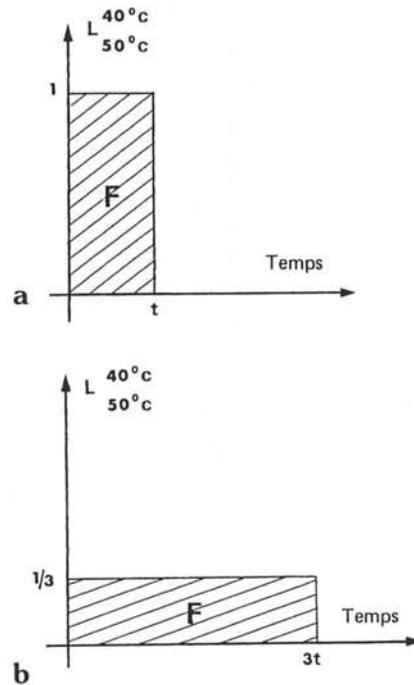


Figure 14 : Détermination graphique de cycles de stérilisation ayant la même valeur stérilisatrice.

a. Cycle à 50 °C.

b. Pour avoir le même effet stérilisant un cycle à 29 °C de la même charge, prétraitée de la même façon doit durer trois fois plus longtemps.

La température 29 °C résulte de l'application numérique de la formule :

$$L_z^T = 10 \frac{T - T_{\text{réf}}}{z}$$

avec $T_{\text{réf}} = 50$ °C, $z = 40$ °C et $L = 1/3 = 0,33$.

$$\log L = \frac{T - T_{\text{réf}}}{z} = \frac{T - 50 \text{ °C}}{40 \text{ °C}} = -0,52$$

d'où l'on tire $T = 29$ °C.

Au stérilisateur à formaldéhyde

Pour ce gaz, très peu utilisé en stérilisation dans l'industrie, les résultats expérimentaux concernant la cinétique d'alkylation sont encore moins nombreux.

Puisque ce mode de stérilisation est utilisé en concurrence avec l'oxyde d'éthylène, il serait logique d'utiliser la même température de référence $T = 50$ °C. Nous préférons toutefois la référence $T = 70$ °C plus proche des conditions habituelles d'utilisation.

Selon J. Gillard de l'Université Catholique de Louvain, la vitesse d'alkylation est multipliée sensiblement par 10 chaque fois que la température augmente de 20 °C.

On pourrait donc, en première approche, utiliser une valeur :

$$z = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

et baser les calculs en choisissant de se référer à un taux de létalité :

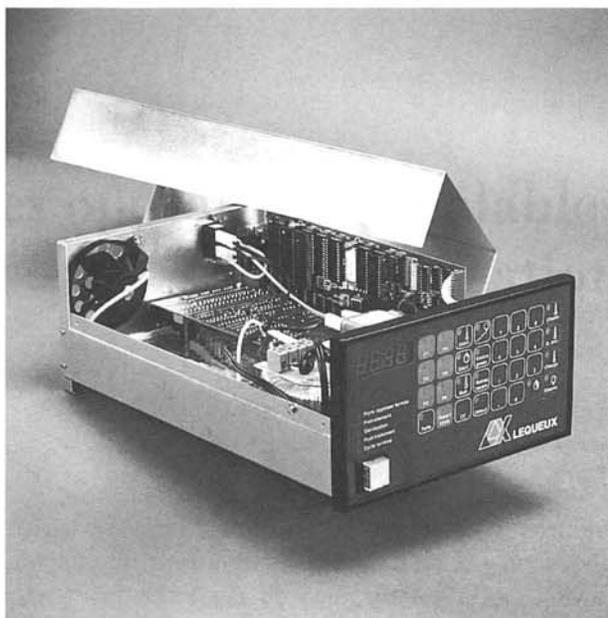
$$L = 1 \text{ pour } T_{\text{réf}} = 70 \text{ }^\circ\text{C} \text{ et } z = 20 \text{ }^\circ\text{C}.$$

Comme pour l'oxyde d'éthylène, ces considérations n'ont d'utilité pratique que si la charge est dans des conditions homogènes de température et d'humidité, ainsi que de concentration du gaz monomère HCHO alkylant, cette condition est particulièrement difficile à obtenir.

Ces considérations sur la généralité de la valeur stérilisatrice nous permettent d'introduire la dernière définition que nous donnerons de valeur stérilisatrice : **la valeur stérilisatrice d'un procédé de stérilisation est le temps qu'aurait duré le traitement pour parvenir au résultat recherché, si celui-ci s'était entièrement effectué à la température de référence.**

Symbole	Appellation	Definition algébrique
k	Constante de vitesse	$\frac{dN}{dt} = -kN$ $\ln \frac{N}{N_0} = -kt$
DT	Temps de réduction décimale	$D_T = \frac{2,303}{k_T}$
z	Valeur de destruction thermique	$z = \frac{T_2 - T_1}{\log \frac{D_{T_2}}{D_{T_1}}}$
L_T^z	Taux de létalité	$L_T^z = \frac{F_T \text{ réf}}{F_T}$
F_T^z	Valeur stérilisatrice	$F_T^z = D_T \cdot \log \frac{N_0}{N}$
n	Coefficient (taux) de réduction décimale	$n = \log \frac{N_0}{N} = \frac{F_T^z}{D_T}$

Figure 15 : Tableau récapitulatif des grandeurs utilisés pour quantifier les divers procédés de stérilisation.



a



b

Figure 16 : Intégrateurs de Fo (documents LEQUEUX).

a. Automate pour stérilisateur hospitalier.

b. Console de pilotage d'un stérilisateur industriel.

Les opérations préalables à la stérilisation

La Pharmacopée française (IX^e édition), aujourd'hui abrogée, précisait que « *l'efficacité des méthodes de stérilisation dépend du nombre initial de germes contaminants. Toutes les étapes de la production, ou de la préparation des matériels à stériliser, sont conduites de manière à réduire la contamination dans toute la mesure du possible ; les règles d'hygiène personnelles et de travail sont respectées pour diminuer les risques de contamination, les manipulations étant limitées au maximum* ».

Ce qui pour la première partie de la citation a été résumé de manière moins académique par la formule « **on ne stérilise bien que ce qui est propre** ».

Que la stérilisation soit pratiquée de façon centralisée ou non, les articles à stériliser doivent être soumis à un certain nombre d'opérations préalables avant d'être stérilisés. Pour les articles réutilisés, dont l'essentiel est constitué par l'instrumentation et le linge, ces opérations sont successivement :

- la décontamination,
- le tri,
- le nettoyage,
- le conditionnement.

Comme le recommande la Pharmacopée, il faut éviter autant qu'il est possible la circulation des articles contaminés recommandation que l'on peut formuler ainsi : « **Transporter le moins possible ce qui est contaminé** ».

Dans ce but, l'instrumentation doit être décontaminée dans chaque unité de soins et à la sortie de chaque bloc (ou ensemble de blocs) opératoire (s).

Cette décontamination est généralement effectuée par trempage dans une solution détergente et désinfectante. Les textiles souillés doivent être enfermés dans des conditionnements étanches et dirigés soit vers l'incinération, soit vers la buanderie. Ces opérations, comme les suivantes, doivent être assurées par des personnels qualifiés.

Pour éviter les erreurs, les conditionnements à la sortie des unités de soins ou des blocs opératoires auront, de préférence, une couleur ou un aspect particulier différents de ceux utilisés pour la livraison des articles stériles.

S'il n'est pas réaliste de concevoir systématiquement des circuits distincts pour la collecte et la distribution, la circulation devrait être effectuée suivant des parcours déterminés, aussi courts que possibles, à des cadences régulières. La liaison par monte-charge entre le bloc opératoire, où la consommation d'articles stériles est importante, et les locaux de stérilisation, est un moyen adapté à ces transports.

Lorsqu'on emploie des chariots, ceux-ci sont parfois spécialisés suivant l'état contaminé ou stérile des objets transportés. Les chariots ainsi que les conteneurs doivent être nettoyés et désinfectés après chaque utilisation.

Les matériels acheminés, prédésinfectés, jusqu'aux locaux de stérilisation sont ensuite triés en lots homogènes. Les matériels détériorés et irréparables sont éliminés à ce stade ou dirigés vers la réparation après nettoyage.

Il est souhaitable que le local affecté au tri soit divisé en zones spécialisées suivant la nature des objets. Le lavage est effectué sitôt après l'opération de triage et à proximité immédiate de celui-ci.

Le procédé de lavage doit être adapté au but recherché. Les machines à laver par ultra-sons conviennent aux petits instruments fragiles et aux matériels de formes complexes, difficiles à laver dans les machines à aspersion ou à tambour rotatif.

Dans les pays scandinaves, on utilise des **laveurs-désinfecteurs** dont la conception est voisine de celle d'une machine à laver traditionnelle. Après le nettoyage mécanique, suit une phase de rinçage à l'eau très chaude (70-90 °C) qui assure la désinfection.



Figures 1a et b : Opérations de lavage et de nettoyage en milieu hospitalier (clichés A. DAUPHIN).



Figure 2 : Laveur – désinfecteur (doc. LEQUEUX).

Aux Etats-Unis, les opérations de nettoyage-désinfection sont souvent réalisées dans des **laveurs-stérilisateurs** qui réalisent, après le cycle de nettoyage, une opération de stérilisation par la vapeur et assurent la désinfection des eaux usées. Ces appareils permettent d'obtenir, en une seule opération, un niveau élevé de décontamination. Ils sont situés à la sortie des blocs opératoires, ce qui limite au minimum la circulation des objets souillés et/ou infectés.

Les zones de lavage doivent posséder un certain nombre d'équipements tels qu'éviers, vidoirs, pistolets à eau ou à air.

Le conditionnement est effectué après nettoyage et contrôle. Cette opération a pour but de protéger les articles contre une recontamination ultérieure après stérilisation.

Le conditionnement est effectué dans une zone distincte dite « propre » par opposition à la zone qui la précède dite « sale » et par différence avec la zone qui la suit dite « stérile », cf. chapitre 17.

Il est important de veiller à la propreté du local de conditionnement et, en particulier, à la qualité de l'aération. Il est souhaitable d'isoler le local de conditionnement du linge, dont la manipulation entraîne la production d'un grand nombre de particules, et si possible le maintenir en pression positive.

Le personnel effectuant ces opérations doit porter une tenue spéciale pour limiter l'émission de particules (coiffe, blouse, couvre-chaussures).



Figure 3 : Tenue spéciale revêtue par le personnel pour limiter l'émission de particules.

Les matériaux de conditionnement doivent avoir des qualités adaptées au mode de stérilisation envisagé. Ils font l'objet de textes de référence : normes, Pharmacopées...

Le conditionnement doit être réalisé pour :

- permettre le libre passage de l'agent stérilisant,
- assurer le maintien de la stérilité,
- assurer l'intégrité des caractéristiques organoleptiques, physiques, chimiques et mécaniques du contenu,
- permettre l'extraction aseptique de ce contenu.

Pour minimiser les risques de recontamination, lors des manipulations ultérieures, notamment pour les emballages utilisant le papier crêpé, la Pharmacopée a introduit le double emballage.

On utilise à l'hôpital de nombreux types de sachets, spécifiques quant à leur utilisation. Les emballages pour stérilisation font l'objet du chapitre 14.

Il est important de veiller à la qualité des soudures qui sont très sollicitées au cours des traitements dans les stérilisateurs, plus particulièrement à chaud lors des opérations de vide, souvent répétées. Des discontinuités dans les soudures consti-

tueront ultérieurement des chemins préférentiels de recontamination.

Les opérations de nettoyage jouent un rôle essentiel pour abaisser le taux de contamination initial avant la stérilisation. Il serait intéressant de mesurer l'efficacité d'une machine à laver et de **définir quantitativement** la notion de propreté, comme cela a été fait pour la stérilité. Certains pays européens ont codifié des tests d'efficacité de nettoyage car souvent le résultat n'est basé que sur l'examen visuel à défaut de critères physiques plus rigoureux.

Une étude suédoise sur l'efficacité des lave-bassins montre qu'après traitement dans un lave-bassin, dont la température de l'eau de rinçage final est de 85 °C, seulement 2 % des bassins portaient plus de 10 micro-organismes et aucun plus de 100 micro-organismes (bactéries végétales). Avec des laveurs-désinfecteurs d'instruments chirurgicaux les effets de la température de l'eau de rinçage final sont analogues : 87 % des 149 instruments ayant été rincés avec de l'eau à 85 °C ne portaient pas plus de 10 micro-organismes, 97 % moins de 100, et 100 % moins de 1 000. Dans un autre type de laveur-désinfecteur, plus efficace pour le nettoyage, alors que la température de l'eau de rinçage final ne dépassait pas 70 °C, 100 % des instruments portaient moins de 100 micro-organismes.

Il s'en suit que les difficultés pour standardiser ces tests sont nombreuses : degré de souillure, nature de celle-ci, nature du détergent.

Pour clarifier cette question, dans laquelle règne aujourd'hui une certaine confusion, et introduire des critères quantitatifs, le TC102 du CEN vient de constituer un nouveau GT « laveurs-stérilisateurs » dont la première réunion s'est tenue en février 1995.

Dans le cas des instruments de chirurgie, l'AFNOR a édité un *Guide pour la décontamination et la stérilisation des instruments de chirurgie* dont la 2^e édition révisée est parue en 1992. Ce guide indique les 18 recommandations de base pour effectuer ces opérations. Il constitue le recueil des bonnes pratiques qui devraient être suivies dans tous les services hospitaliers de stérilisation.

Ce guide précise le bon usage du mot décontamination qui est le premier traitement à effectuer sur les objets et matériels, souillés par des matières organiques dans le but de diminuer la population des micro-organismes et faciliter le nettoyage ultérieur.

La décontamination a aussi pour buts de protéger le personnel lors de la manipulation des instruments, et d'éviter la contamination de l'environnement.

Le terme « prédésinfection » n'est pas adapté et est à proscrire.

La stérilisation par l'air chaud

Ce procédé, que la Pharmacopée Française désigne sous le nom de stérilisation par la « chaleur sèche », regroupe toutes les méthodes de stérilisation à chaud dans l'air, à pression atmosphérique.

La stérilisation est généralement pratiquée entre 160 °C et 180 °C dans des étuves qui portent à l'hôpital le nom de leur promoteur, le docteur Poupinel (cf. Avant-propos page XII).

Le mécanisme d'inactivation des spores en présence d'air chaud, que l'on a longtemps attribué à la « coagulation » des protéines, n'est pas encore bien connu.

La plupart des chercheurs considèrent que l'inactivation des spores en présence d'air chaud est due principalement à une réaction d'oxydation, cependant cette réaction chimique n'est pas la seule responsable de l'inactivation à cette température, la teneur en eau des spores, et l'humidité relative de l'air, jouent également des rôles importants mis en évidence par I. Pflug.

Bien que cette méthode puisse être très efficace, si elle est mise en œuvre dans de bonnes conditions, la stérilisation au poupinel tombe en désuétude pour un certain nombre de raisons très diverses parmi lesquelles :

- le temps de traitement est long en comparaison du temps de traitement à la vapeur. Ce temps est environ six fois plus long lorsqu'il est compté jusqu'au retour à la température ambiante,
- l'homogénéité de la température au sein de la charge à stériliser est difficile à réaliser,
- le bilan énergétique est médiocre, et très inférieur à celui de la stérilisation par la vapeur d'eau,
- le cycle thermique n'est pas enregistré,
- le faible développement des emballages adaptés,
- bien qu'utilisé le plus souvent pour la stérilisation des instruments, ce mode de stérilisation n'est pas sans inconvénients, en particulier, parce qu'il émousse les tranchants.

Les étuves Poupinel sont très généralement ventilées en circuit fermé, sinon le gradient de température, même dans les étuves de petit volume, pourrait être important. Le plus souvent, elles sont équipées d'une minuterie qui décompte le temps lorsque l'organe de régulation (thermostat) a atteint le point de consigne (température de stérilisation).

Il n'est toutefois pas possible, économiquement et pratiquement, de placer le capteur de température au cœur de la charge, la température à cet endroit sera donc obligatoirement décalée par rapport à celle indiquée par l'organe de régulation, c'est pourquoi on se fixe toujours des marges de sécurité importantes en allongeant le temps théorique minimum.

Les temps de stérilisation recommandés par la Pharmacopée Européenne, sont au minimum de 4 heures à 140 °C, 2 heures 30 minutes à 160 °C, 1 heure à 170 °C et 30 minutes à 180 °C, lorsque ces températures sont atteintes au cœur de la charge, ce qui n'est pas très cohérent avec une valeur $z = 20$ °C (cf. chapitre 5, page 82).

Quand on utilise une étuve de stérilisation, il est important de ne pas oublier que :

- l'air véhicule peu de calories, plusieurs centaines de fois moins que la vapeur. Les temps de chauffage des charges importantes sont donc longs,
- l'agent stérilisant est un gaz, il ne faut donc pas que l'emballage ou le mode de chargement s'oppose à sa libre circulation.

Comme pour les stérilisateur à vapeur, on utilisera dans les étuves de stérilisation des indicateurs de passage, dont quelques-uns sont répertoriés au chapitre 13, tableau IV, page 170.

Mal utilisées, parce que mal connues, les étuves Poupinel conduisent parfois à des stérilisations aux résultats incertains, ce qui a amené les responsables de l'hygiène hospitalière à en limiter l'usage. Celles-ci peuvent cependant rendre encore de grands services pour la stérilisation des instruments et de la verrerie.

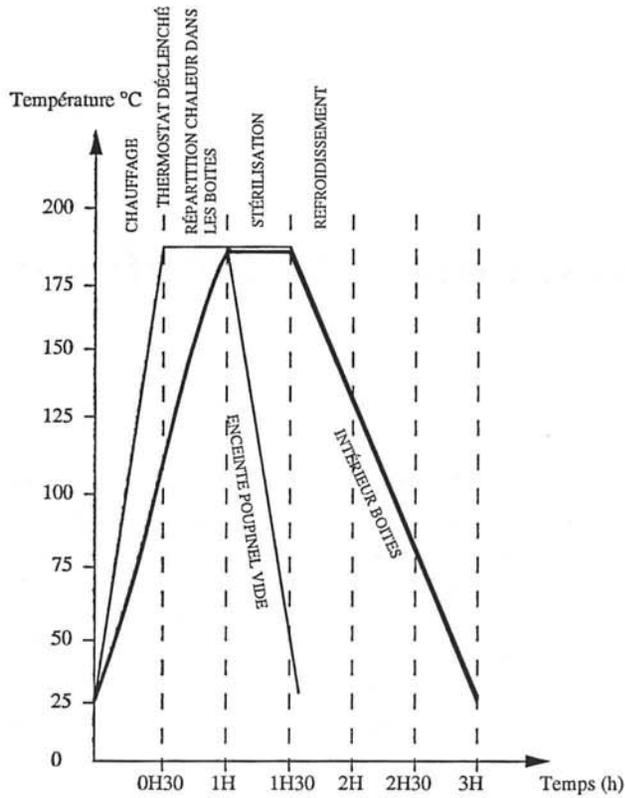


Figure 1 : Diagramme de la température dans une charge au cours d'une stérilisation par l'air chaud. Selon D. Goulet, Revue des professions de santé, GI, juillet-août 1988.

L'utilisation industrielle de grandes étuves de stérilisation, jusqu'à 250 °C, est là pour prouver que cette méthode n'est pas si obsolète qu'on le dit parfois, notamment avant un conditionnement aseptique de produits stériles en salle blanche, et/ou pour la dépyrogénéisation.

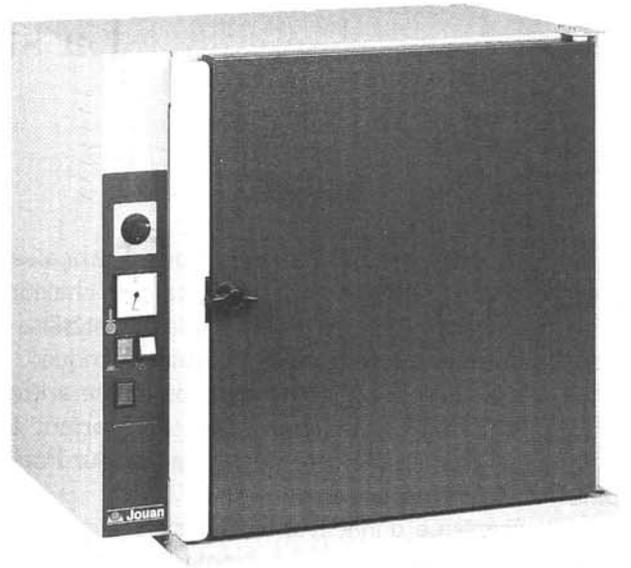


Figure 2 : Étude Poupinel (doc. JOUAN).

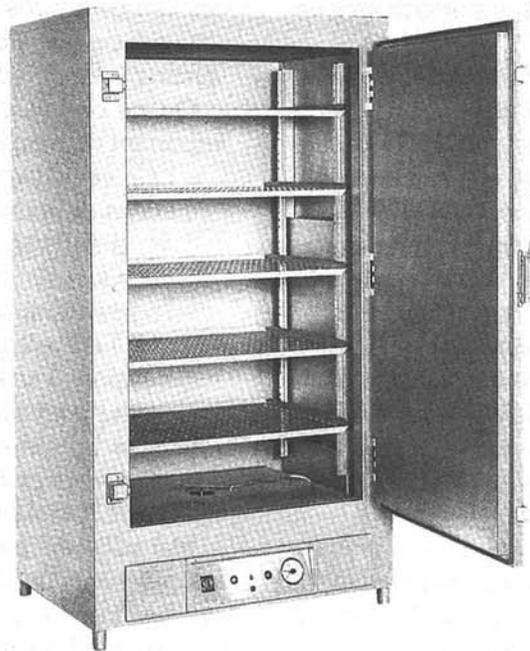


Figure 3 : Étude industrielle (doc. LEQUEUX).

La stérilisation par l'eau utilisée en phase vapeur

LE PROCÉDÉ DE STÉRILISATION PAR LA « CHALEUR HUMIDE »

Les stérilisateur utilisés à l'hôpital sont toujours alimentés par de l'eau sous forme de vapeur, et pour cette raison, appelés stérilisateur à vapeur. Cette dénomination pouvant conduire à une mauvaise compréhension du procédé de stérilisation, elle nécessite une explication. En effet, pendant la période de chauffage, la vapeur au contact de l'objet à stériliser est toujours à une température plus élevée que celui-ci et, par conséquent, **se condensera** sur l'objet ainsi que le veut le principe de Watt.

La condensation de cette eau **mouille la charge** qui devra être séchée ultérieurement, à moins que celle-ci ne soit déjà à la température de la vapeur, ce qui n'est jamais le cas avant la fin de la phase de prétraitement, laquelle se termine à la fin du chauffage de la charge.

A l'équilibre thermique, en fin de période de chauffage, le poids de la vapeur contenue dans le stérilisateur est faible : environ 1 gramme par litre (masse volumique de la vapeur à 120 °C : 1,12 g/l).

L'eau condensée sur la surface de la charge est environ mille fois plus dense que la vapeur. Cette densité beaucoup plus élevée de la phase liquide autorise des transferts d'énergie et de matière suffisants pour assurer l'effet sporicide en quelques minutes.

Si on imaginait le traitement, par la vapeur d'eau, d'un objet porté préalablement à une température au moins égale à celle de la vapeur, avant de le mettre en contact avec celle-ci, empêchant ainsi la condensation, le même effet sporicide pourrait requérir des dizaines d'heures.

La nécessité de la condensation pour obtenir une stérilisation rapide a été récemment mise en évidence par une équipe de chercheurs :

R. Schmitthaeusler et A. Bordat du Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies travaillant en collaboration pour la partie théorique avec D. Beysens, Directeur du Service de Physique de l'État Condensé au CEA de Saclay. Leurs publications sont encore sous presse à la date de rédaction de ce manuscrit.

Si la présence d'eau en phase liquide permet d'obtenir un effet sporicide rapide, l'utilisation de l'eau en phase vapeur permet de mettre à profit deux propriétés essentielles des gaz :

- la possibilité de diffuser dans toutes les directions alors que la gravité gouverne le déplacement des liquides non pressurisés,
- la très grande quantité de chaleur libérée (540 kilocalories par kilo de vapeur) lors de la condensation de la vapeur d'eau (enthalpie de vaporisation), qui accélère très notablement l'élévation de température des objets sur lesquels la vapeur d'eau se condense.

Cela dit, la stérilisation par la vapeur d'eau a été, est, et restera, pour de très nombreuses années, la technique la plus fiable, la plus sûre, et la moins coûteuse dans la pratique hospitalière, donc celle de **première intention**.

Doit être stérilisé à la vapeur d'eau, de préférence à toute autre méthode, **tout ce qui peut l'être**.

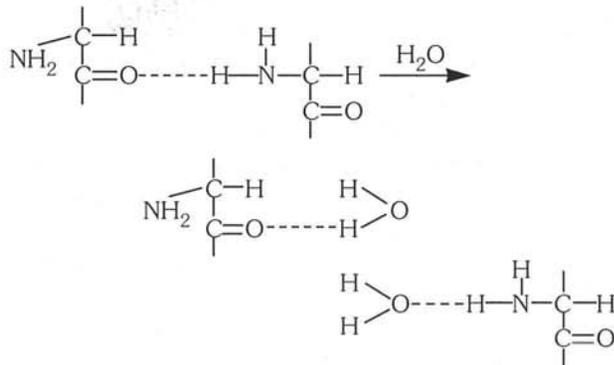
Les stérilisateur à vapeur d'eau portent, traditionnellement, le nom d' « **autoclaves** ». Cette appellation est impropre car elle suggère que l'action de la pression a pour effet de verrouiller la porte, ce qui n'est presque jamais le cas. Par contre, elle suggère aussi que l'opération est effectuée sous pression, ce qui est toujours le cas.

La pression ne joue aucun rôle dans la « mort » des micro-organismes ; elle n'est que la conséquence de l'élévation de la température au-dessus de 100 °C.

« Sporicideur à eau » traduirait mieux la réalité biologique et physique.

Bien que le procédé utilise la vapeur d'eau saturée, donc **sèche** la désignation de ce procédé par les mots « stérilisation par la **chaleur humide** » choisis par les rédacteurs de la Pharmacopée Française sont tout à fait appropriés.

L'action conjuguée de l'humidité et de la chaleur permet la dénaturation des protéines bactériennes par hydrolyse. Les molécules d'eau viennent former des liaisons hydrogènes avec les groupes CO et NH des protéines et déstabilisent ainsi leur conformation naturelle, inhibant les mécanismes de duplication moléculaire.



L'eau forme des liaisons hydrogènes avec ces mêmes radicaux.

LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION

Le GLEM, Groupement des Laboratoires d'Essais des Matériels de Technique Médicale, organisme rattaché au LNE (Laboratoire National d'Essais), a effectué à partir de 1984 les essais préalables à la certification de conformité avec la norme française NFS 90-320 pour l'obtention de la marque **NF médical**. Rappelons que cette certification est un **acte volontaire** de la part du fabricant. Pour les stérilisateur faisant l'objet d'un marché public, elle est quasi-obligatoire, la circulaire ministérielle du 31 octobre 1984 demandant aux acheteurs hospitaliers de faire porter préférentiellement leur choix vers du matériel certifié NF médical lorsqu'il existe dans la catégorie concernée.

Depuis le 2 mai 1994, le GLEM a été intégré au G-MED.

Le G-MED est un GIE (société de droit privé) auquel participe le ministère de l'Industrie, le ministère de la Santé, le Laboratoire Central des Industries Électriques, et le Laboratoire National d'Essais. Le G-MED est **l'organisme notifié** désigné par **l'autorité compétente** française, en l'occurrence le

ministre de la Santé, pour délivrer le droit d'apposition du **marquage CE** sur les dispositifs médicaux.

Le champ de la directive européenne 93/42 sur les dispositifs médicaux parue au J.O. des Communautés Européennes le 12 juillet 1993 englobe les **stérilisateur utilisés dans l'environnement du patient**, ceux-ci (et uniquement ceux-ci) sont considérés comme des dispositifs médicaux de **classe II a**.

Cette directive est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 1995. Après une période transitoire, son application deviendra obligatoire le 14 juin 1998. Ceci signifie que tous les stérilisateur commercialisés **après cette date** devront porter le marquage CE.

Pour que le constructeur puisse apposer la marque CE il devra satisfaire aux obligations exposées au chapitre 1. Que les contrôles soient effectués par le constructeur lui-même ou par le G-MED, ou encore par une autre tierce partie, ceux-ci utiliseront comme référentiel privilégié la norme harmonisée européenne EN 285.

Cette norme concerne tous les stérilisateur à vapeur d'eau d'une capacité supérieure ou égale à 54 litres. Son élaboration n'aura pas demandé moins de quinze ans, puisque les premiers travaux ont commencé à Pforshheim en 1980 et que le texte définitif est encore, au moment de cette édition, soumis aux procédures précédant le vote formel par les comités-membres du CEN.

Lorsque la norme européenne EN 285 sera définitivement adoptée par les pays membres de l'Union Européenne, elle remplacera dans la collection française la norme homologuée NF S 90-320, ainsi que l'exige la réglementation de l'Union Européenne.

Comme toutes les autres normes, la norme européenne pourra servir de référentiel en matière **d'exigences essentielles**, lesquelles constituent la ligne directrice des directives européennes.

C'est pourquoi la norme EN 285 contient un certain nombre de prescriptions sur les caractéristiques de construction et les performances des stérilisateur à la vapeur d'eau de volume supérieur ou égal à 54 litres dits « grands stérilisateur ». Pour ceux dont le volume est inférieur à 54 litres, une autre norme française : NF S 90-325 aura plus tard son équivalent européen.

LECTURE RAPIDE DE LA NORME EN 285

Ce qui suit ne reprend de ce texte de 107 pages que ce qui est essentiel pour l'information de l'utili-

sateur. En revanche, toutes les personnes qui sont concernées par la validation et l'utilisation de ces appareils devront en faire une lecture, **exhaustive**, et d'autant plus attentive de cette norme qu'elle sert (servira) de référentiel pour l'attribution de la marque NF et/ou du marquage CE dans le cadre de l'application de l'accord entre le LNE et le G-MED.

La dernière version, en principe quasi-définitive, à la disposition de l'auteur lors de la rédaction de ces lignes, était datée de février 1995. Il se peut que quelques ultimes modifications interviennent avant son adoption définitive, ce qui renforce la recommandation contenue dans le paragraphe précédent.

Comme il est écrit au chapitre 3, pour obtenir un résultat de qualité stérile, il est hautement recommandé dans toutes les normes traitant des stérilisateurs et de la stérilisation que les utilisateurs de stérilisateurs reçoivent une **formation spécialisée** aux bonnes pratiques d'utilisation de ces appareils.

Construction des stérilisateurs

Éléments mécaniques

Avant que la directive européenne « Équipements sous pression », et l'ensemble des normes européennes qui préciseront leurs conditions d'exploitation, ne soient disponibles, le récipient à pression de vapeur doit satisfaire aux réglementations et aux normes nationales dans le pays d'utilisation.

Le stérilisateur peut avoir une ou deux portes.

Le joint de porte doit être remplaçable et sa surface contrôlable et nettoyable sans démontage.

Il doit être impossible d'initier un cycle si la porte n'est pas fermée et verrouillée.

Il doit être possible d'ouvrir la porte fermée avant le lancement d'un cycle.

Lorsqu'une porte est fermée par un joint gonflable ou par un joint activé par pression, si la pression tombe en dessous de la pression minimale, un dispositif doit empêcher l'admission de vapeur, arrêter le cycle et signaler le défaut.

Il doit être impossible d'ouvrir une (des) porte(s) tant que le cycle n'est pas terminé (sauf en cas de défaut).

En cas de défaillance du dispositif de commande, un dispositif doit permettre de ramener la pression dans la chambre à la pression atmosphérique et d'ouvrir la porte de chargement.

Pour les stérilisateurs à double ouverture il doit être impossible d'ouvrir :

- simultanément les deux portes (sauf pour les opérations d'entretien),
- la porte de déchargement avant l'obtention de la fin du cycle,

La commande pour lancer le cycle doit être placée du côté du chargement.

Il doit être installé **deux raccords d'essai**, dont les cotes sont normalisées :

- un raccord pour essai de **vide** (si un cycle comporte une phase de vide),
- un raccord pour le passage d'au moins **six capteurs de température**.

Les **surfaces extérieures** doivent être **isolées**. La température de la surface extérieure du matériau d'isolation ne doit pas dépasser **55 °C**.

Toutes les surfaces visibles doivent être revêtues d'un **habillage démontable** résistant à la corrosion, conçu de manière à présenter un **joint continu** avec les surfaces du bâtiment dans lequel le stérilisateur est installé.

Éléments liés au procédé

Les **joints des canalisations** et raccords doivent être étanches à la pression et au vide.

Les **canalisations** pour la vapeur, ou l'eau dont la température excéderait 60 °C, doivent être **isolées**.

Les vannes doivent être identifiées (fonction) et protégées par des **filtres**.

Si l'appareil possède un **générateur pour production de vapeur spécifique**, le fabricant doit spécifier la qualité de l'eau d'alimentation exigée (dureté, pH, conductibilité).

Le **filtre à air** doit permettre le retour à la pression atmosphérique en trois minutes au plus. Il doit être protégé par un **clapet anti-retour**. Il ne doit pas retenir moins de **99,5 %** des particules d'une dimension supérieure à **0,30 µm**. Il doit être monté pour être aisément accessible et demeurer sec.

Le **système de vide** doit être capable d'évacuer l'air jusqu'à une pression égale ou inférieure à 70 mbar absolu (7 kPa).

Instrumentation

Les instruments et appareils de mesure doivent être lisibles à une distance d'un mètre.

Les stérilisateurs doivent être dotés d'au moins :

- un **indicateur de température et un indicateur de pression** pour la chambre de stérilisation,
- un **enregistreur de pression et de température**,

- un **indicateur de pression** pour la **double paroi** (si elle existe),
- un **indicateur de pression** pour le **générateur de vapeur**,
- un **compteur de cycles**,
- un **dispositif indiquant la phase du cycle** de stérilisation.

Les **signalisations visuelles obligatoires** sont : « porte(s) verrouillée(s) », « en service », « cycle terminé » et « défaut ». Ces signalisations, ainsi qu'un indicateur de la pression dans la chambre, doivent également se trouver du côté de la deuxième ouverture (si elle existe).

Les capteurs de température à résistance de platine doivent être de classe A (CEI 751) et les thermocouples de classe de tolérance 1 (CEI 584).

Au moins deux capteurs de température indépendants doivent être prévus, celui utilisé pour la régulation du cycle de stérilisation et celui indiquant la température de la chambre. Ce dernier doit être placé dans l'orifice de purge.

La disposition dans la chambre du stérilisateur des capteurs de température connectés à l'indicateur de température de la chambre, à l'enregistreur et au régulateur de température est imposée (EN 285).

Les exigences relatives aux indicateurs et aux enregistreurs sont récapitulés dans les trois tableaux suivants :

TABLEAU Ia
EXIGENCES GÉNÉRALES
POUR LES INDICATEURS
(NUMÉRIQUES OU ANALOGIQUES)

Grandeurs Exigences	Température	Pression	Pression absolue (contrôle du débit de fuite)
graduation	degré Celsius tous les 2K	bar (Patm = 0) tous les 0,2 bar	mbar
plage précision sur la plage	50 °C-150 °C 1 %	-1 bar à 4 bar ± 1,6 %	0-160 mbar ± 1 %

TABLEAU Ib
EXIGENCES SPÉCIFIQUES
POUR LES INDICATEURS NUMÉRIQUES

Résolution	0,1 K	± 0,01 bar	1 mbar
Calibrage	± 0,5 K	± 0,05 bar	-
Compensation d'erreur de température ambiante	≤ 0,04 K/K	< 0,03 %/K	-
Précaution en cas de rupture du capteur à sécurité intégrée	x	x	-
Réglage <i>in situ</i> sans démontage	x	x	x

Précision exigée pour les indicateurs de temps :

- durée ≤ 5 min : ± 2,5 %

- durée > 5 min : ± 1 %.

Les indications doivent être données en secondes et en minutes.

TABLEAU II
EXIGENCES GÉNÉRALES
POUR LES ENREGISTREURS

Grandeurs Exigences	Température	Pression
Plage	50 °C-150 °C	-1 bar à 3 bar (P atm. = 0)
Exigences communes pour enregistreurs T et P	au moins un enregistreur (analogique ou numérique) enregistrement permanent lisibilité à 25 cm réglage <i>in situ</i> sans démontage	
Exigences spécifiques aux enregistreurs analogiques graduation	degré Celsius tous les 2 K	bar tous les 0,2 bar
précision sur toute la plage	± 1 %	± 1,6 %
résolution minimale	1 K	0,05 bar
calibrage	± 1 K	± 0,05 bar
vitesse minimale de scrutation	2,5 s	1 s
vitesse minimale de défilement	4 mm /min	
Exigences spécifiques aux enregistreurs numériques résolution	0,1 K	0,01 bar
précision sur toute la plage	± 1 %	± 1,6 %
vitesse minimale de scrutation	2,5 s	1 s
Exigences communes pour enregistreurs T et P	caractères alphanumériques, données définies par un texte largeur de papier ≥ 15 caractères / ligne	

Systemes de commande

Le(s) cycle(s) doit (doivent) être piloté(s) par un **dispositif de commande automatique**.

L'accès aux dispositifs de commande ne doit être rendu possible qu'à l'aide d'une clé, d'un code ou d'un outil spécial.

Un dispositif d'avance manuelle du programme, utilisable en cas d'entretien, d'essais ou d'urgence, doit être prévu. Son utilisation doit arrêter le déroulement de la séquence automatique du programme et doit se faire à l'aide d'une clé différente de celle spécifiée ci-dessus. L'appareil doit comporter un système d'interverrouillage qui permette la sélection d'une seule phase à la fois.

Un dispositif doit être prévu de manière à ce qu'en cas de défaillance de la commande automatique, la pression dans la chambre de stérilisation puisse revenir à la pression atmosphérique de façon sûre, et permettre d'ouvrir la porte de chargement.

Les stérilisateur qui fonctionnent avec une période plateau dépassant 3,5 minutes doivent être équipés d'un cycle automatique pour l'essai de Bowie-Dick.

Les temps de maintien minimaux fixés par la norme EN 285 sont les suivants :

**TABLEAU III
TEMPS DE MAINTIEN MINIMAUX
FIXÉS PAR LA NORME EN 285
ET VALEURS STÉRILISATRICES**

T	121 °C	126 °C	134 °C
t selon la norme EN 285	15 min	10 min	3 min
F _{120 °C} correspondants	19 min	40 min	75 min

Sur la troisième ligne du tableau ont été indiquées les valeurs calculées de la valeur stérilisatrice F_{120 °C} en ne prenant en compte que celle accumulée au cours de la période plateau.

Comment justifier de tels écarts de valeur stérilisatrice, allant du simple au quadruple ? Ceci est d'autant moins logique qu'à basse température (121 °C), les valeurs stérilisatrices accumulées pendant les périodes de chauffage (prétraitement) et de refroidissement (post-traitement) sont négligeables, par contre à mesure que l'on élève la température de la période plateau, elles représentent une fraction croissante de la valeur stérilisatrice totale (environ 15 % pour une charge de linge stérilisée à 134 °C).

Fixer dans une norme des valeurs minimales de temps de stérilisation nous semble détourner la norme de son véritable objet. Le pharmacien, responsable des conditions d'obtention de l'état stérile, est seul qualifié pour fixer la durée des périodes plateaux des cycles de stérilisation, notamment lorsqu'il s'agit d'instruments de chirurgie, en appréciant le risque lié à la contamination éventuelle par les ATNC-prions.

Lorsque les valeurs des paramètres du cycle se trouvent en dehors des limites spécifiées, le dispositif de commande automatique doit :

- provoquer une indication visuelle signalant un défaut,
- signaler visuellement la phase du cycle de stérilisation dans laquelle le défaut s'est produit,
- ne pas entraîner de risques d'obtention d'un fonctionnement anormal de l'appareil,
- permettre l'achèvement du cycle de stérilisation sans provoquer de risques pour la sécurité (intervention par clé, code ou outil), ce jusqu'à ce que le mécanisme de verrouillage de la porte soit libéré.

Pour les stérilisateur à double ouverture, un défaut doit être indiqué aux deux extrémités, et il ne doit pas être possible d'ouvrir la porte de déchargement si un défaut est indiqué.

Sécurités

Le récipient à pression de vapeur des stérilisateur et les dispositifs de sécurité de porte doivent être conformes aux normes de la CEI, en particulier :

- la (les) porte(s) à charnières doit (doivent) être verrouillée(s) par rotation dextrogyre,
- la température des éléments qui peuvent être saisis (poignées) ne doit pas dépasser 55 °C.

Des moyens doivent être prévus pour empêcher soit l'entrée de la vapeur d'eau, soit sa production dans la chambre du stérilisateur tant que les éléments de maintien de la fermeture de la porte ne sont pas suffisamment engagés pour résister à la pression de calcul.

Les interverrouillages doivent être prévus pour empêcher que le mécanisme de fermeture de la (des) porte(s) ne soit :

- libéré tant que la pression du récipient excède 0,2 bar, et
- entièrement libéré tant que la chambre du stérilisateur n'ait été mise à la pression atmosphérique.

Pour les stérilisateur dont les dimensions sont suffisamment grandes pour que des personnes puissent pénétrer dans la chambre, la norme prévoit un certain nombre de dispositifs obligatoires de sécurité (clé amovible, ouverture d'urgence depuis l'intérieur).

Les portes à commande électrique doivent être équipées d'un dispositif qui coupe l'alimentation électrique de la porte en cas d'obstacle.

Il ne doit pas être possible d'inhiber les dispositifs de sécurité pendant la commande manuelle ou automatique du programme.

Cette liste d'obligations n'est pas exhaustive, celles énumérées ci-dessus ne sont que des parties extraites de la norme EN 285 en raison de leur importance.

Servitudes d'exploitation et d'environnement

Le stérilisateur doit être conçu pour fonctionner lorsque la tension du réseau est en conformité avec la CEI 38, notamment :

- variation de la tension électrique du réseau < 10 % ;
- protection simultanée de tous les pôles électriques du réseau, et protection séparée de chaque pôle.

En outre,

- un piège à condensat doit être installé sur l'alimentation en vapeur à moins de 2 m du raccordement du stérilisateur ;
- ni l'eau d'alimentation, ni le condensat ne doivent contenir d'impuretés en quantité susceptible d'entraver le processus de stérilisation, ou être nuisible au stérilisateur ou à la charge stérilisée ;
- les fluctuations de pression avant la vanne réductrice de pression du stérilisateur ne doivent pas dépasser 10 % ;
- l'eau d'alimentation fournie doit être de qualité potable, sa température ne doit pas dépasser 15 °C, sa dureté devrait se situer entre 0,7 et 2,0 mmol/l ;
- si l'air comprimé est utilisé, sa pression doit être comprise entre 5 et 7 bars. Il doit être exempt d'eau liquide ainsi que de gouttelettes d'huile d'une dimension supérieure à 2 µm. Il doit être filtré à 25 µm ;
- les interférences électromagnétiques doivent être conformes aux normes EN 50081-1 et EN 50082-1 ;
- le système d'évacuation doit pouvoir résister à une eau à 100 °C, il devrait être muni d'un siphon et ne pas être relié à d'autres évacuations ;
- la résistance du plancher doit être suffisante pour supporter le stérilisateur rempli d'eau ;
- le fonctionnement doit être assuré à une température pouvant atteindre 35 °C et sous une humidité pouvant atteindre 85 % HR ;
- les canalisations des fluides en attente (eau, air comprimé, vapeur...) doivent être munies d'un robinet d'arrêt et d'un raccord conforme aux spécifications du fabricant.

Performances des stérilisateurs

Celles-ci sont récapitulées dans le tableau IV.

Documentation

L'utilisateur doit conserver dans un fichier de validation les documents suivants :

- la preuve de l'étalonnage et du réglage de l'ensemble de l'instrumentation ;
- les certificats d'essai et le détail des marquages pour tous les appareils à pression de vapeur ;
- la preuve que le fonctionnement et le réglage des dispositifs de sécurité satisfont aux spécifications après installation ;
- la liste des réglages, selon chaque paramètre, du dispositif de commande automatique et les résultats de l'essai avant installation ;
- le réglage du détecteur d'air (s'il existe) ;
- la déclaration de conformité avec l'essai de type, l'essai en usine, et l'essai d'installation sur le site.

Contrôles d'installation

Avant l'essai d'installation, il faut confirmer que :

- la documentation énumérée ci-dessus et les informations obligatoires fixées par la norme ont été fournies ;
- les raccordements électriques sont acceptables (norme CEI 1010, partie 1) ;
- qu'en fonctionnement à vide la pression et la température de chaque raccordement se situent dans les limites spécifiées par le fabricant, et qu'il n'y a pas de fuites (vapeur, air comprimé, eau, effluents) ;
- les instruments de mesure de température et de pression sont justes et satisfont aux exigences fixées par la norme EN 285 ;
- les interférences électromagnétiques sont conformes aux normes EN 50081-1 et 50082-1.

Dispositifs d'essais : équipements et matériels

Ils sont constitués par :

- **Les matériels de mesures et d'enregistrements** : les manomètres, les capteurs de température, les enregistreurs de température et de pression utilisés pour les essais et notamment pour le contrôle de l'instrumentation dont le stérilisateur est équipé. Ils doivent être conformes aux exigences de la norme et étalonnés.

**TABLEAU IV
PERFORMANCES DES STÉRILISATEURS
À VAPEUR**

NATURE DE L'ESSAI	de type	en usine	sur site	PERFORMANCES
Essai microbiologique : – petite charge ¹ – pleine charge ² – charge caoutchouc ³ (si le programme existe)	x x x	o o o	o o x	absence de revivification
Essai thermométrique temps d'égalisation suivant le volume V – petite charge – pleine charge	x x	o o	x x	V < 500 l : 15 s V > 500 l : 30 s
Homogénéité thermique pendant la période plateau – petite charge – pleine charge ⁴	x x	o o	x x	ΔT max t < 60 s : 5 K t < 60 s : 2 K fluctuation max : ± 1 K ΔT dans les limites de la plage des T de stérilisation différence max 2K
Essai de BOWIE- DICK	x	x	x	cf. chap 13 CONTRÔLE DE STÉRILISATION
Étanchéité au vide	x	x	x	débit de fuite $\leq 1,3$ mbar/min
Détecteur d'air (s'il existe) – petite charge – pleine charge – fonctionnement	x x x	x x o	x x o	ΔT entre le centre du paquet d'essai et l'orifice de purge ≤ 2 K indicateur de défaut
Siccité (augmentation maximale de poids) – petite charge textile – pleine charge textile – charge métal ⁵	x x x	o o o	o x o	} moyenne sur 3 essais ≤ 1 % $\leq 0,2$ %
Niveau de puissance acoustique pondéré A – taux d'humidité – volume de gaz non condensables – degré de surchauffe	x o o o	non o o o	non o o o	dépassement maximum au-dessus du niveau moyen 15dB(A) titre > 0,9 (charge métal : 0,95) < 3,5 % < 5K
Pression dynamique = vitesse maximale des variations de pression	x	o	o	10 bar/min

Légende : x = oui, o = facultatif

1 – Une petite charge est constituée d'un seul paquet d'essai standard (celui de l'essai B-D).

2 – La pleine charge correspond à l'occupation de tout le volume utile par des charges d'essai de masse maximale. Dans le cas du textile, chaque champ doit être constitué d'au moins 50 % de fibres de coton, avoir une masse de 200 g/m² environ, et doit, après lavage, avoir été aéré au moins 1 heure à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Son humidité relative doit être comprise entre 30 % et 70 %.

3 – Cette charge est normalisée. Elle comprend notamment un tuyau de longueur 1,5 m, de diamètres intérieur 3 mm et extérieur de 5 mm. Elle doit être placée dans un double emballage.

4 – La différence de température ΔT est celle correspondant à 3 positions de sondes, fixées dans la norme.

5 – Le conteneur d'essai, dont la composition est fixée par la norme, pèse 14 kg. La totalité du reste du volume utile du stérilisateur est occupée par des conteneurs remplis d'objets métalliques, chaque unité (600 x 300 x 300 mm) pesant environ 24 kg.

- Les **charges d'essai** dont les principales caractéristiques sont notées en légende du tableau récapitulant les performances, page 99.
- Le **paquet d'essai standard textile** est décrit au chapitre 13 « Contrôles de stérilisation et de stérilité ». Ce même paquet est utilisé pour tous les essais suivants : B-D, charge standard, détecteur d'air, siccité (textile), et pleine charge.
- Facultativement, un **dispositif d'admission d'air** dans le stérilisateur peut être installé pour la surveillance de l'efficacité du procédé.
- Les **indicateurs physico-chimiques et biologiques**. Ceux-ci sont décrits au chapitre 13.

Assurance Qualité des stérilisateurs

L'Assurance de la Qualité (en stérilisation) fait l'objet du chapitre 3.

Marquage et documents d'accompagnement

Marquage

- L'appareil à pression de vapeur doit être marqué conformément à la directive européenne « Équipements sous pression » (en préparation) et jusqu'à sa parution conformément aux réglementations en vigueur dans le pays où il est installé.
- Les marquages de sécurité doivent être conformes à la norme CEI 1010, parties 1 et 2, et aux autres marquages obligatoires qui sont :
 - l'identification du fabricant/fournisseur ; un numéro d'identification unique (année de production) ;
 - l'identification du modèle ;
 - la description du stérilisateur comme étant un stérilisateur à la vapeur pour des articles enveloppés et des charges poreuses ;
 - le volume utile exprimé en unités de stérilisation.

Documents d'accompagnement

Avant la livraison et en vue de l'installation

Le fabricant doit fournir les informations suivantes à l'acquéreur :

- les instructions d'installation : dimensions, masse totale du stérilisateur, charge au sol, dégagements nécessaires...

- les caractéristiques des alimentations :
 - en électricité (nombre de phases, tension, fréquence, puissance maximale),
 - en vapeur d'eau (débit maximal en service, pressions d'alimentation maximale et minimale),
 - en eau (pressions maximale et minimale, débit, volume utilisé par cycle),
 - en air comprimé (pressions maximale et minimale, débit) ;
- les quantités de chaleur transmises :
 - par le stérilisateur,
 - par la façade, la (les) porte(s) étant fermée(s),
 - par la charge stérilisée à la sortie du stérilisateur ;
- les niveaux de puissance acoustique moyenne maximale générés par le stérilisateur, exprimés en tant que niveau de puissance acoustique pondéré A ;
- le type de porte(s) et l'information sur l'espace nécessaire à son (leur) mouvement ;
- la plage acceptable des pressions d'alimentation de vapeur ;
- l'emplacement approximatif de la partie la plus froide de la chambre du stérilisateur ;
- le débit de rejet maximal d'eau et de condensat ;
- la valeur de dureté maximale, le pH, et la conductivité de l'eau d'alimentation ;
- la déclaration précisant à quelle partie de l'EN 50081 ou 50082 le stérilisateur répond.

Au moment de la livraison

Le fabricant doit fournir les informations suivantes :

- les instructions succinctes d'emploi ;
- le domaine d'utilisation, le type de charge, la capacité, la pression de calcul, les pressions et température de timbre, la description des cycles de stérilisation pré-réglés, la description des commandes et des dispositifs indicateurs, la disposition et le réglage des dispositifs de sécurité, et les instructions en cas de fonctionnement défectueux ;
- les dimensions du volume utile de la chambre du stérilisateur ;
- la capacité de chargement exprimée en unités de stérilisation ;
- une description du (des) cycle(s) de stérilisation, et pour chacun d'eux la durée des essais de performances ;
- des informations sur la sécurité [par ex. : mécanisme de verrouillage de(s) porte(s)] ;
- un manuel d'entretien ;
- une preuve documentée de conformité avec la présente norme.

CYCLES DE STÉRILISATION

Exemples de cycles

Le projet de norme EN 285 contient une figure représentant un cycle de stérilisation qui est reproduit ci-après.

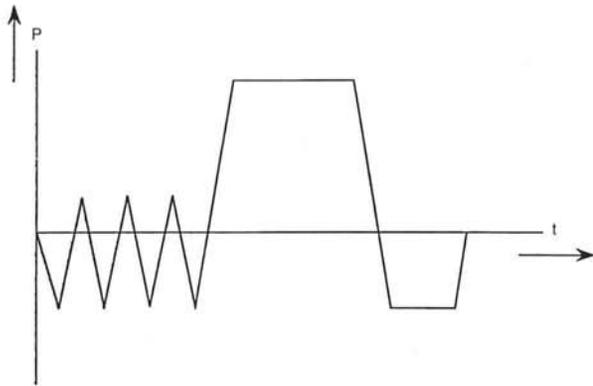


Figure 1 : Diagramme d'un cycle de stérilisation type donné uniquement à titre d'exemple (EN 285).

La légende de cette figure est très explicite.

Il ne pouvait pas en être autrement dans un texte qui servira de référentiel à tous les constructeurs pour vendre leurs appareils dans les pays de l'Union Européenne revêtus du marquage CE.

Ces constructeurs sont nombreux, plusieurs dizaines. Donc la figure a été tracée de façon aussi « neutre » que possible. Pour un utilisateur ayant déjà une bonne connaissance du sujet, il est évident qu'aucun stérilisateur à vapeur marqué CE ne fonctionnera suivant un tel cycle, unique pour tous les types de charges.

Il est donc nécessaire pour la bonne compréhension du sujet de donner des exemples pratiques. Ne pouvant, ni décrire les cycles utilisés par un seul constructeur, ni reproduire de façon exhaustive tous les cycles équipant les appareils installés en France, nous avons choisi de représenter tous les cycles qui équipent les stérilisateurs ayant reçu la marque NF avant la fin de 1995. Ensuite, nous ferons des commentaires généraux sur quelques points qui nous paraissent importants de bien connaître pour la stérilisation de charges de type hospitalier.

Avant d'étudier dans le détail le déroulement des cycles de stérilisation, il est important de préciser que :

- si la date de certification a été indiquée, c'est parce que les essais effectués pour l'obtention du label NF sont représentatifs de « l'état de l'art » de chaque constructeur à cette date, et qu'il est possible que cet « état de l'art » ait évolué lorsque le lecteur lira ces lignes.
- si l'auteur n'a pas opté pour une présentation synoptique des cycles pour chacune des trois

charges-test (textile, instrumentation, caoutchouc), c'est parce que le lecteur aurait vraisemblablement cherché à comparer avec une règle graduée la durée des cycles de chacun de ces six constructeurs, et aurait pu en déduire que le cycle le plus court est le plus performant. **Cette appréciation est erronée.** La durée totale d'un cycle est l'un des paramètres permettant cette appréciation, mais il n'est pas le plus important.

Étude critique du déroulement d'un cycle de stérilisation

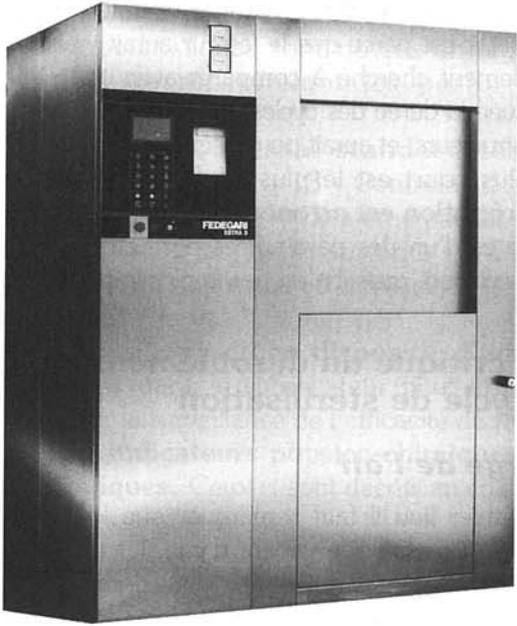
La purge de l'air

En premier lieu il faut remarquer que lors d'un cycle de stérilisation à la vapeur d'eau, les retards à la stérilisation, voire son absence, sont presque toujours dus à la présence d'air résiduel (ou de gaz non condensables) après une purge imparfaite. Le matériau n'est pas en tous points au contact de la vapeur dans les conditions de température fixées par l'organe de régulation.

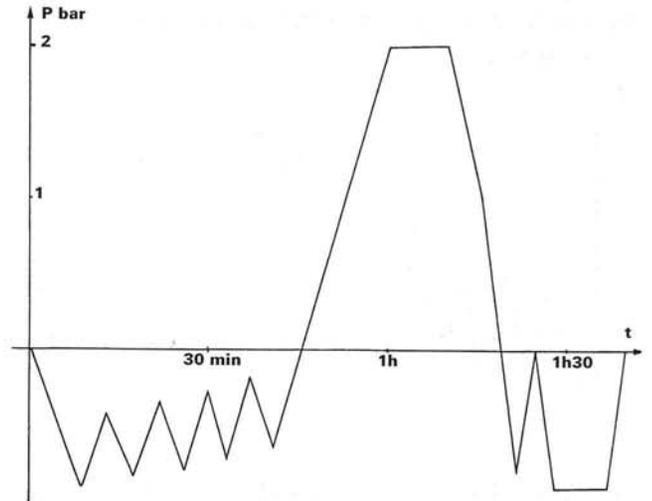
Pour éliminer l'air des stérilisateurs, de nombreux constructeurs utilisent des pompes à anneau d'eau qui permettent d'atteindre, dans une enceinte étanche, un vide dont la limite théorique est la tension de vapeur de l'eau à la température d'alimentation (17 mbar à 15 °C, 32 mbar à 25 °C, 96 mbar à 45 °C). Dans la pratique, le meilleur niveau de vide est, d'environ 40 mbar. La norme EN 285 fixe qu'il faut atteindre au moins le seuil de 70 mbar.

Les constructeurs se sont efforcés de limiter la consommation en eau des stérilisateurs, d'autant plus qu'il s'agit dans presque tous les cas d'eau traitée (au minimum adoucie et de plus en plus souvent déminéralisée). La norme EN 285 précise que la dureté de l'eau devrait se situer entre 0,7 mmol/l et 2,0 mmol/l.

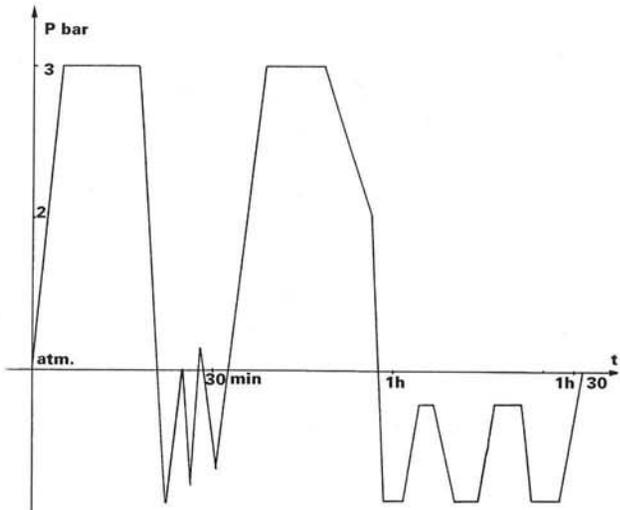
Dans certains cas les utilisateurs préfèrent un degré supérieur d'épuration. Quel que soit le traitement appliqué à l'eau potable d'alimentation, celui-ci a un coût non négligeable. Par conséquent il est logique que l'on cherche à limiter au maximum le volume d'eau perdue. Ceci a amené certains constructeurs à équiper leurs appareils d'un système de recyclage de l'eau. Comme le recyclage entraîne inévitablement l'élévation de la température de l'eau, cela a pour conséquence un abaissement des performances du système de pompage, quel qu'il soit. Il convient donc d'examiner avec soin si les avantages du recyclage au niveau du coût d'exploitation, ne sont pas acquis au détriment de la qualité du vide, qui, elle, est déterminante pour réaliser une bonne stérilisation.



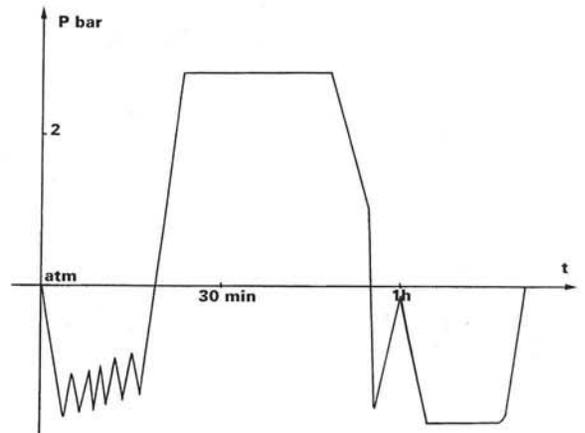
Stérilisateur FEDEGARI, distribué par
STERIGENE
Réf. : FOH/25 - 2PA - GE
certifié NF médical le 11 janvier 1994



Cycle textiles

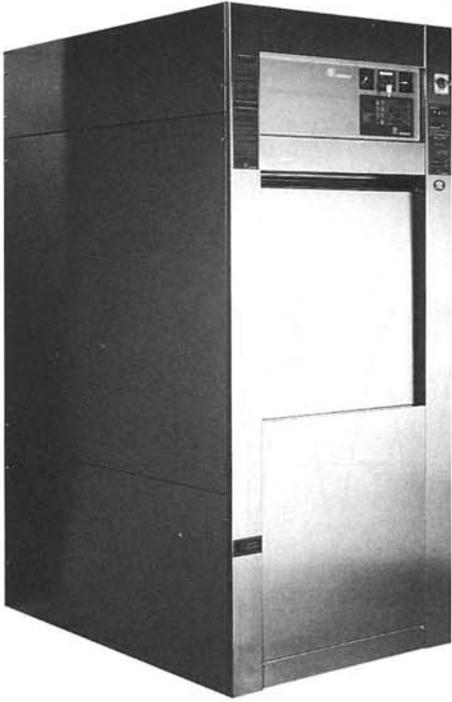


Cycle instruments

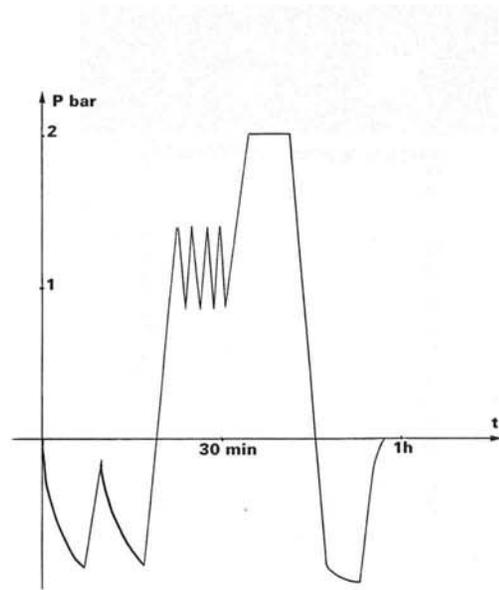


Cycle caoutchouc

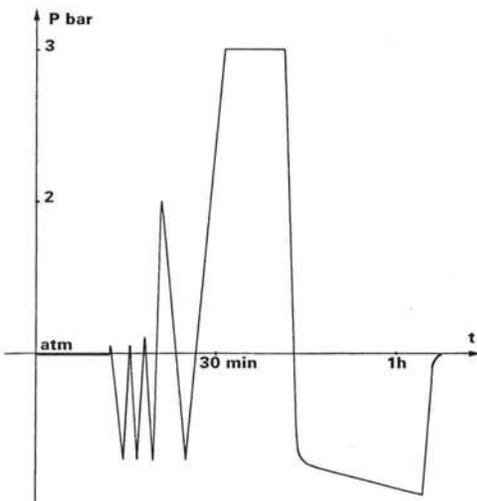
Figure 2 : Cycles utilisés par les six constructeurs ayant reçu en France la marque NF avant la fin de 1995 pour des appareils d'une capacité de huit unités de chargement 600 x 300 x 300 mm.



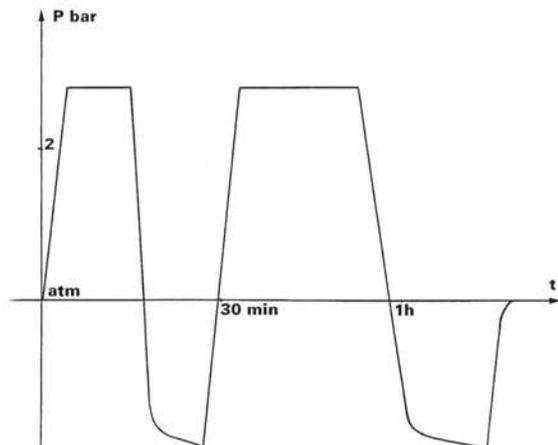
Stérilisateur LEQUEUX
 Réf. : KH 66/132 BA 03
 certifié NF médical le 12 janvier 1995



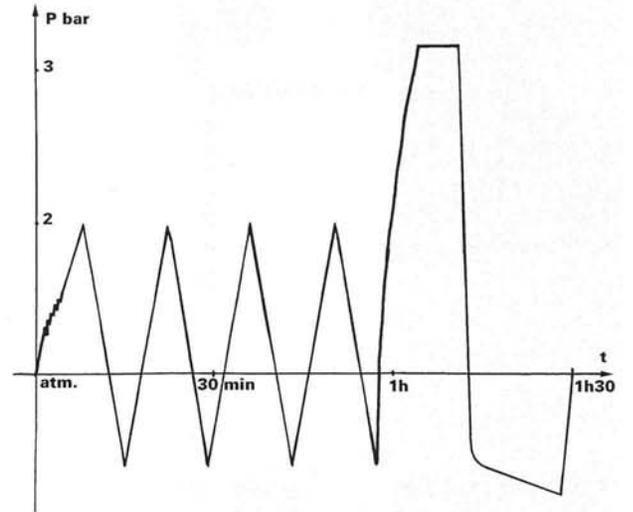
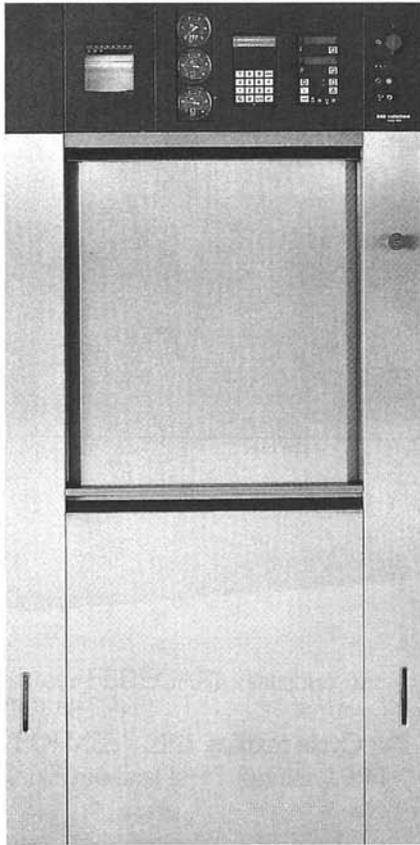
Cycle textiles



Cycle instruments

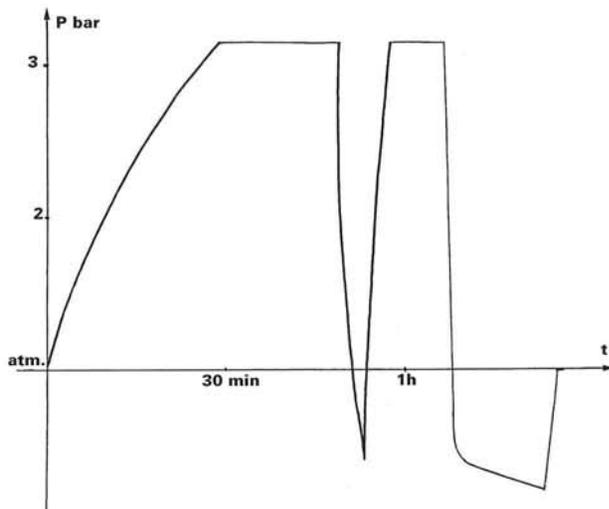


Cycle caoutchouc

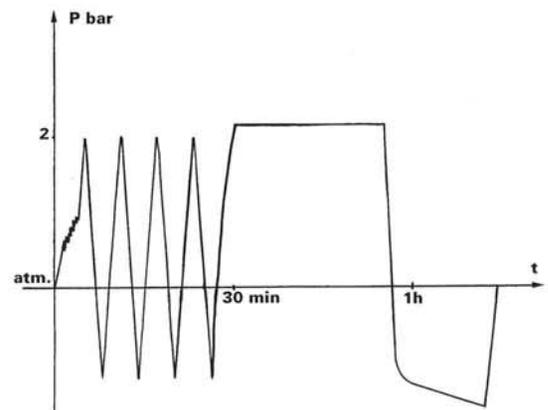


Cycle textiles

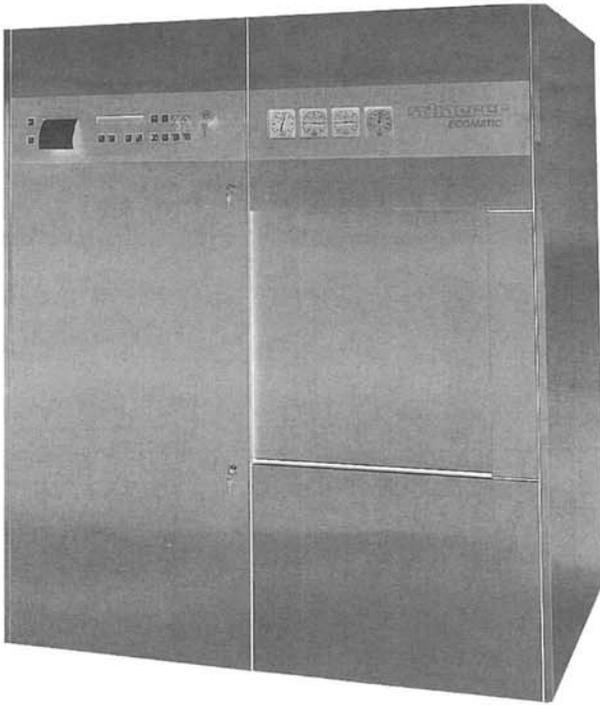
Stérilisateur MATACHANA distribué par ALM
 Réf. : 1637 LE 2F
 certifié NF médical le 18 juin 1992



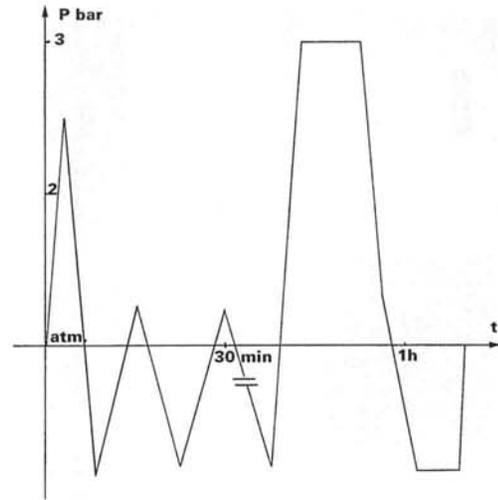
Cycle instruments



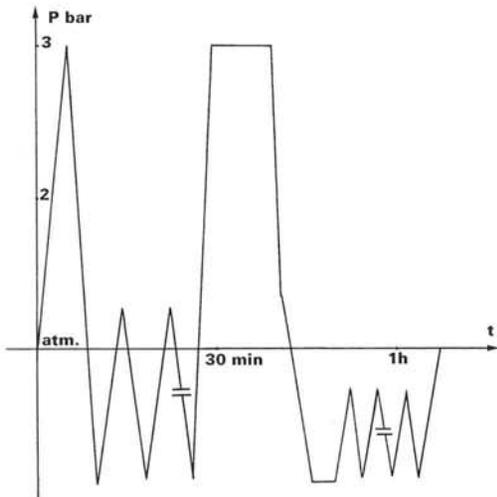
Cycle caoutchouc



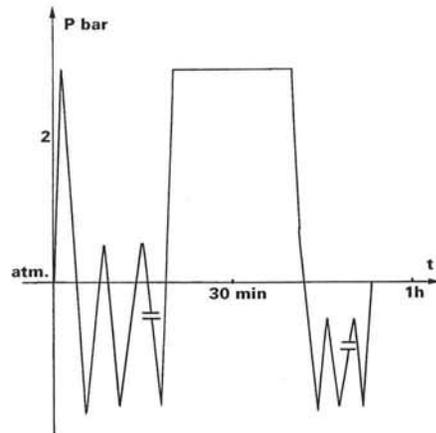
Stérilisateur SCHAERER
 Réf. : ASD 6-6/6/12
 certifié NF médical le 18 décembre 1991



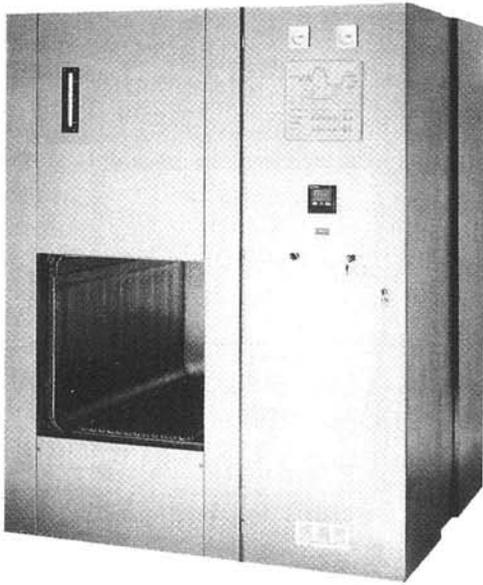
Cycle textiles



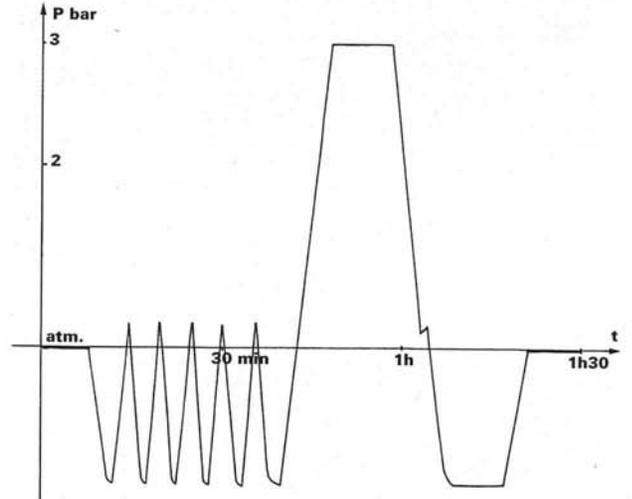
Cycle instruments



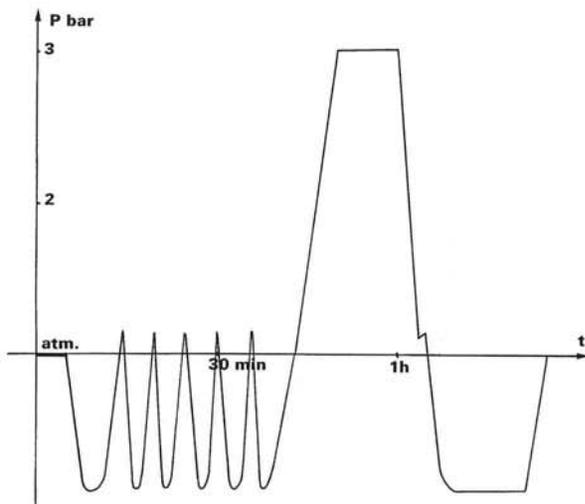
Cycle caoutchouc



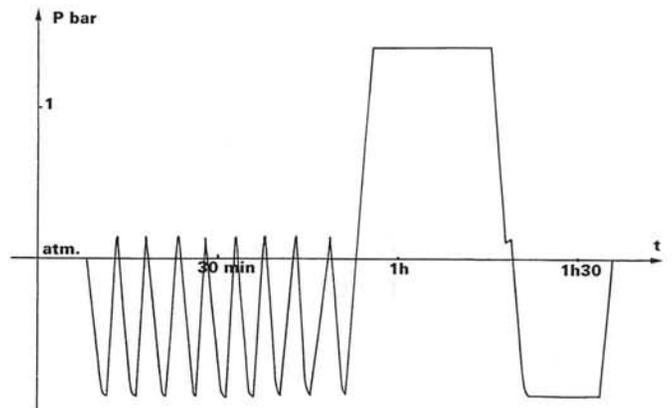
Stérilisateur SMI-BBC
 Réf. : SMC 67 x 125 DP
 certifié NF médical le 5 mars 1986



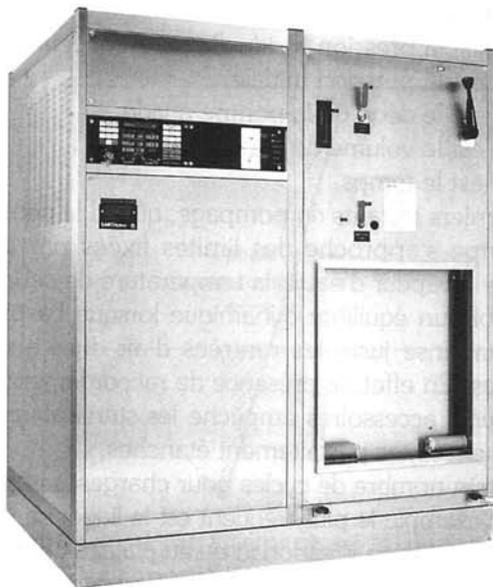
Cycle textiles



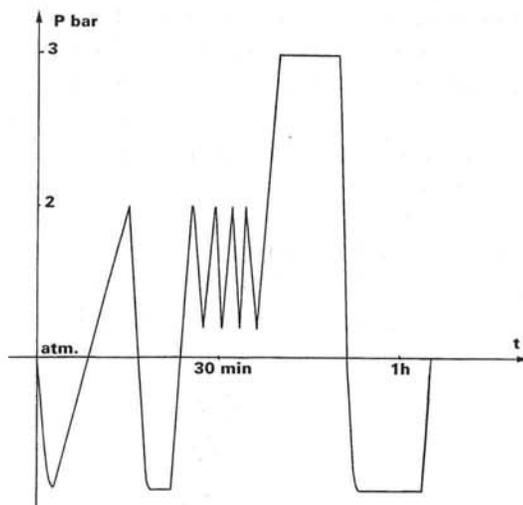
Cycle instruments



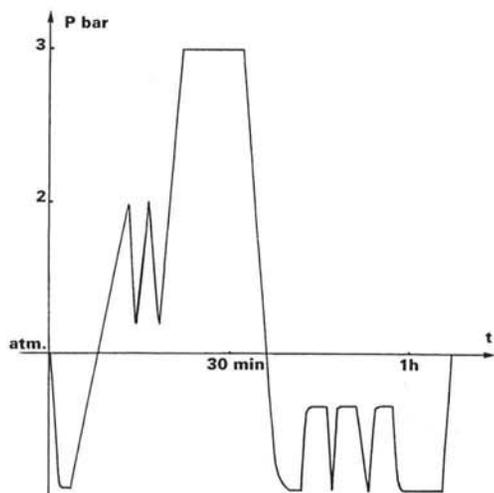
Cycle caoutchouc



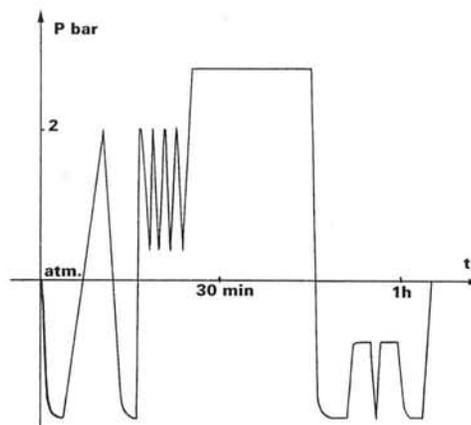
Stérilisateur SUBTIL-CRÉPIEUX
 Réf. : MCP 5002
 certifié NF médical le 10 janvier 1991



Cycle textiles



Cycle instruments



Cycle caoutchouc

Les appareils peuvent également posséder deux circuits d'alimentation en eau, l'un (eau la plus purifiée) pour l'alimentation du générateur de vapeur, l'autre (eau brute) pour les autres besoins du stérilisateur.

Bien au fait des inconvénients d'utiliser l'eau à une température trop élevée, les auteurs de la norme EN 285 ont précisé dans le même paragraphe que l'eau devait être fournie par l'utilisateur à une température ne dépassant pas 15 °C, quoique cette limite semble peu réaliste, en été, en dessous d'une certaine latitude.

A la recherche du meilleur vide, et parce que les pompes à anneau d'eau n'absorbent pas sans inconvénients des fluides à température élevée, un assez grand nombre de constructeurs installent un condenseur, refroidi à l'eau, en amont de la pompe à anneau d'eau.

Avec une pompe idéale, reliée à une enceinte parfaitement étanche, l'abaissement, par unité de temps, de la concentration du fluide (air, gaz non condensables), mélange air-vapeur dont il faut purger l'enceinte est inversement proportionnel à la concentration résiduelle C du fluide présent dans l'enceinte à vider ; ce qui s'exprime algébriquement par l'équation :

$$\frac{dC}{dt} = -kC$$

Cette équation est une façon abrégée d'écrire que la petite quantité d'air (dC), pompée par fraction de temps (dt), est inversement (signe -) proportionnelle (k) à la concentration de l'air résiduel (cf. chapitre 5 page 74).

D'une façon plus imagée, cette relation signifie que moins il reste d'air dans l'enceinte, moins la pompe en aspire par unité de temps (ou par tour de l'aube du rotor de la pompe, ce qui revient au même).

L'intégration de l'équation différentielle précédente conduit à la loi exponentielle suivante :

$$P = P_0 e^{-\frac{Qt}{V}}$$

dans laquelle :

- P est la pression résiduelle dans l'enceinte,
- P₀ est la pression initiale,
- Q est le débit de la pompe à vide,
- V est le volume de l'enceinte,
- t est le temps.

Aux derniers instants du pompage, quand le débit de la pompe s'approche des limites fixées par la tension de la vapeur d'eau à la température de celle-ci, il s'établit un équilibre dynamique lorsque l'aspiration compense juste les rentrées d'air dues aux micro-fuites. En effet, la présence de raccords aux différents accessoires empêche les stérilisateur d'être des enceintes parfaitement étanches.

Un certain nombre de cycles pour charges poreuses, dont l'exemple le plus fréquent est le linge, comporte une montée en pression jusqu'au plateau de stérilisation dont la phase initiale est subatmosphérique.

Paradoxalement, meilleur sera le niveau du vide précédant la montée au palier de stérilisation plus important sera le débit des micro-fuites, plus la quantité d'air aspiré sera grande, et plus on aura de chances d'observer un test B-D mauvais.

Il nous paraît préférable de terminer la première phase du cycle, qui consiste à éliminer l'air en effectuant plusieurs opérations successives de montée en pression et de détentés (ΔP ~ 1 bar), en prenant soin que la pression dans la chambre ne s'abaisse pas en dessous de la pression atmosphérique.

Appeler prétraitement l'ensemble des opérations qui englobe les opérations d'élimination de l'air et de chauffage de la charge jusqu'à la température de stérilisation nous paraît une terminologie tout à fait appropriée.

Le temps apparemment perdu au cours de ces purges multiples permet d'obtenir une pénétration parfaitement homogène de la vapeur au cœur de la charge, et qui de plus réduira la durée du séchage final.

Ces observations sont l'occasion de répéter que **la stérilisation n'est pas une course de vitesse.**

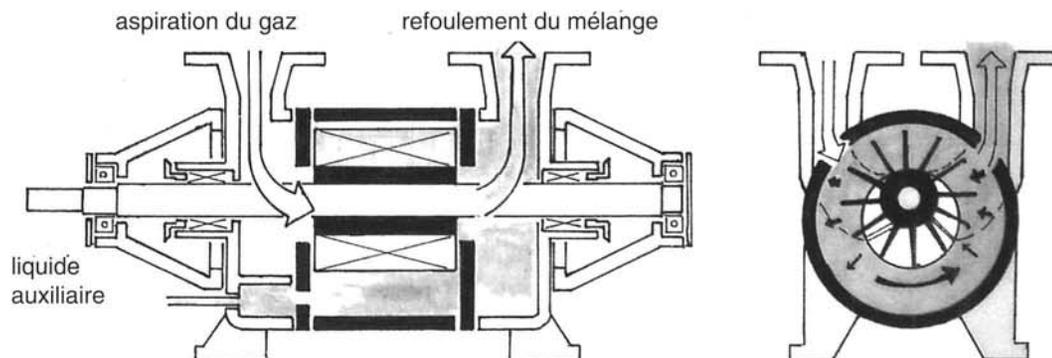


Figure 3 : Schéma de principe d'une pompe à vide à anneau d'eau.

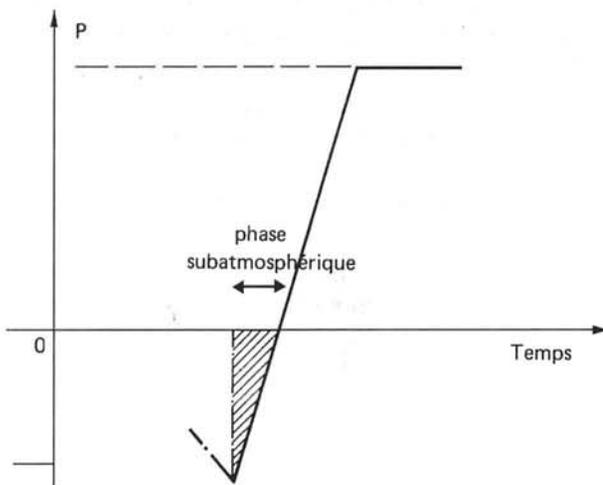


Figure 4 : Prétraitement se terminant par une phase subatmosphérique.

S'il n'est pas nécessaire, pour purger l'air d'une enceinte, d'utiliser des pompes à très hautes performances, il peut aussi être préjudiciable d'utiliser des pompes d'un débit trop élevé.

En effet, on stérilise le plus souvent des objets emballés. Lorsqu'on atteint les plus bas niveaux de vide (au début et à la fin du cycle), à cause de la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur, les emballages se gonflent tels des ballons de baudruche, ce que l'on peut voir dans un stérilisateur de démonstration équipé d'un hublot.

Lorsqu'on stérilise des sachets pelables, la soudure des emballages est un point fragile qu'il convient de ne pas trop malmenier pour préserver l'étanchéité de l'emballage, et donc le maintien ultérieur de la stérilité. Pour permettre à l'air de traverser la face la plus perméable de l'emballage (face papier), on devra éviter les chutes de pression trop brutales, et limiter, autant que possible, la différence de pression lors des purges successives, ainsi que le nombre de ces purges. Il y a un risque certain à multiplier les alternances pression-dépression, car la soudure du sachet subit un effort mécanique important à chaque dépression (sa résistance à la traction diminue sensiblement de moitié après un cycle de stérilisation), entraînant le risque d'apparition de micro-fissures, chemins possibles de recontamination.

Les sachets de grand volume, dont le périmètre de soudure est proportionnellement moindre par rapport à leur volume que les sachets de petit volume sont les plus exposés à ce risque. Ce risque est également important avec les sachets « à soufflets ».

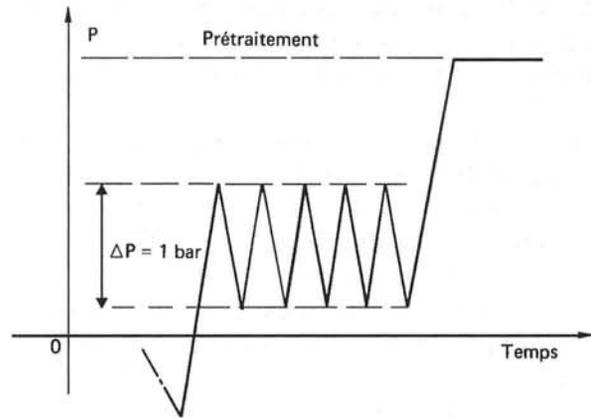


Figure 5 : Définition du terme prétraitement (cas d'un cycle textile).

La norme EN 285 précise que : « La vitesse maximale de changement de pression pendant toute phase du cycle de stérilisation ne doit pas dépasser 10 bar/min (1000 kPa/min) ». Cette obligation vise plus particulièrement la vitesse de purge de la vapeur au début de la phase de post-traitement.

La qualité de la purge de l'air joue un rôle important pour que la charge à stériliser soit portée ultérieurement à une température aussi uniforme que possible dans un milieu homogène de vapeur.

Le chauffage de la charge

Après la purge de l'air, le procédé consiste à soumettre la charge à l'action de l'eau à la température la plus élevée possible sans dommage pour la charge.

Il convient de bien distinguer les deux actions complémentaires et conjuguées de la vapeur d'eau, l'une liée à l'élévation de température causée par l'apport de calories, et l'autre due à l'action chimique de l'eau, agent stérilisant.

L'effet purement physique d'apport de calories peut être utilisé seul. C'est le cas de la stérilisation de récipients étanches contenant le liquide à stériliser. Les ampoules et tous les solutés injectables conditionnés en grand volume en sont de bons exemples. La stérilisation est, dans ces cas, effectuée à l'intérieur des contenants par l'eau même de la solution aqueuse. Rien ne s'opposerait à ce que l'on emploie un autre véhicule de calories, mais ce serait thermiquement moins efficace puisque, de tous les corps chimiques connus, c'est l'eau qui possède la capacité calorifique et l'enthalpie de vaporisation les plus élevées.

Il n'entre pas, dans le cadre de cette étude de comparer le comportement de l'eau suivant son état physique, ceci sera abordé rapidement au chapitre 12.

On a déjà signalé, au début de ce chapitre, que l'eau en phase vapeur cède beaucoup de calories en se condensant, et que ce condensat liquide, par sa densité environ mille fois plus élevée que celle de la vapeur, cède beaucoup plus de calories à la charge à stériliser que ne pourrait le faire la vapeur. Cette remarque est capitale pour comprendre l'activité sporicide de la vapeur d'eau dans des laps de temps aussi courts (quelques minutes à 134 °C).

Les stérilisateurs à vapeur d'eau pour le traitement des liquides conditionnés en récipients clos ne font pas encore l'objet d'une norme. Ce qui suit est valable aussi bien pour ceux-ci que pour les stérilisateurs pour charges à protection perméable.

Au cours du chauffage, la vapeur se condense sur les objets à chauffer en leur cédant une certaine quantité de calories dont la majeure partie vient de l'enthalpie (chaleur latente) de vaporisation de l'eau.

Si la vapeur est saturée, notion sur laquelle nous reviendrons quelques pages plus loin, elle se condensera dès son contact avec l'objet froid ; si elle est surchauffée, sa température s'abaissera jusqu'au point de rosée avant de se condenser. Compte tenu de la masse à chauffer, au début du cycle la surchauffe éventuelle de la vapeur cessera instantanément. Par contre la surchauffe pourrait être produite à nouveau si l'on maintenait la double paroi à une température supérieure à celle de la chambre, avec un risque sérieux d'échec de la stérilisation qui serait heureusement décelé par un essai Bowie-Dick non satisfaisant, car, comme pour les micro-organismes, le noircissement de l'encre dans le délai de 3 minutes et demi nécessite la présence d'eau condensée.

La quantité de calories cédées par la vapeur est égale à :

$$Q = 606,5 + 0,305T - \theta$$

équation dans laquelle :

Q est la chaleur cédée en calories/g

T est la température de la vapeur en °C

θ est la température de l'eau condensée en °C.

Dans le meilleur des cas, l'eau de condensation ruisselle vers le point le plus bas et est éliminée à travers la purge. Dans le pire, elle s'accumule sur les objets, en des points dont la masse calorifique est insuffisante pour provoquer ultérieurement une revaporisation totale.

De l'eau se trouve donc retenue dans la charge. Il faudra l'en retirer en fin de cycle pour obtenir une charge convenablement séchée.

Les purges multiples permettent de résoudre simultanément ces inconvénients. En effet, en se vaporisant à la pression atmosphérique et à la température ambiante, un gramme d'eau prend un volume 1 653 fois plus grand que celui qu'il occupe à l'état liquide (seulement 827 fois plus à 120 °C, la densité de la vapeur s'accroissant avec la température).

Il résulte de la revaporisation de l'eau, lors des variations rapides de pression au cours des purges successives, un brassage mécanique vigoureux qui fait éclater les poches d'air et d'eau, avec le double avantage, d'une part de réaliser les conditions requises pour l'homogénéité de température, d'autre part de favoriser le séchage final, parce qu'il facilite l'élimination progressive des condensats.

Les charges stérilisées à la vapeur sont :

– soit des charges **poreuses**. La vapeur qui est l'agent stérilisant doit pénétrer « à cœur », ce que l'on démontre par l'essai Bowie-Dick. Ces charges sont très généralement contenues dans un emballage de protection perméable à l'air et à la vapeur d'eau. Dans ce cas la qualité et la quantité de vapeur sont toutes deux importantes ;

– soit des charges **non poreuses**. Celles-ci sont de deux catégories :

- les objets métalliques, les tubulures, les récipients, dont seule la **surface** est stérilisée. Comme les précédents, ils sont le plus souvent emballés, qualité et quantité de vapeur sont aussi importantes ;

- **les récipients clos**. Dans ce cas la vapeur d'eau ne participe pas chimiquement à l'inactivation des micro-organismes, celle-ci est faite par l'eau de la solution, d'ailleurs dans certains stérilisateurs industriels la vapeur d'eau est remplacée par de l'eau surchauffée, on pourrait même imaginer l'utilisation d'un autre fluide colporteur ; seule la connaissance de la quantité de vapeur est importante.

Dans ces trois cas la connaissance de la consommation en vapeur des stérilisateurs est utile.

Consommation en vapeur des stérilisateurs

Chaque kilogramme de vapeur saturée sèche introduite dans un stérilisateur libère environ 540 kilocalories en se condensant sur les parois ou sur la charge.

Pour être plus précis, cette « chaleur sensible » est la somme de deux termes :

- l'enthalpie de vaporisation liée au changement d'état : gaz (vapeur) en liquide, et
- l'enthalpie (chaleur latente) dépendant de la température.

La consommation en vapeur est beaucoup plus importante à froid, en début de cycle. Elle n'est limitée que par la quantité disponible à la source : puissance électrique de l'installation (kVA), ou débit du réseau local de vapeur (kg/h) : diamètre des tubes de liaison et des autres organes d'admission (filtres, raccords, vannes, etc.).

Un stérilisateur chaud, depuis un temps suffisant pour que le contenu et la chambre soient entièrement à la température de stérilisation, ne consomme plus que la quantité de vapeur nécessaire pour compenser les pertes dues au rayonnement et à la convection extérieure, augmentées des fuites éventuelles.

La consommation de vapeur, au cours de la phase définie par la norme EN 285 comme temps de stérilisation, est très faible par rapport à la précédente (quelques %) ; elle n'est fonction que des pertes en énergie et peut servir à les mesurer.

Au cours de la phase de traitement (période plateau) suivant la phase de prétraitement la température de stérilisation présente autant d'ondulations qu'il y a d'admissions de vapeur commandées par un organe de régulation plus ou moins sensible (sonde à résistance, thermocouple, etc.).

Dans le cas idéal, un stérilisateur parfaitement étanche et parfaitement calorifugé, se maintiendrait à la même pression et à la même température sans aucun apport extérieur de vapeur.

Ces deux observations appellent deux remarques. Il faut bien distinguer :

- La consommation instantanée initiale en vapeur qui se mesure par le débit instantané. Elle peut être très importante pour les stérilisateurs de grand volume (plusieurs centaines de kg/h).

De ce débit instantané dépend le temps nécessaire pour élever la pression dans le stérilisateur, c'est-à-dire, la pente des parties ascendantes des courbes $P = f(t)$ des cycles de stérilisation.

- La consommation totale pour un cycle complet qui est la somme des deux quantités utilisées lors des phases de prétraitement et de traitement.

Il s'agit d'une quantité et non d'un débit. On confond souvent ces deux grandeurs de dimensions physiques différentes.

Deux exemples pratiques permettent de mieux appréhender cette distinction fondamentale.

Stérilisation de textiles

Supposons que l'on cherche à calculer le temps nécessaire pour le chauffage, jusqu'à la température de stérilisation, d'un stérilisateur à vapeur de volume de six unités 300 x 300 x 600 mm, rempli d'une charge de textile.

En considérant que la montée en température s'effectue en une seule opération continue, ce qui n'est pas le cas des appareils effectuant des cycles de vide et de détente répétés, mais, pour ceux-ci, on pourra admettre que le temps total de chauffage est voisin de la somme des temps partiels, le calcul consiste, d'abord, à déterminer la masse équivalente en eau de l'appareil et de sa charge. Pour un stérilisateur de ce volume, la masse métallique chauffée (corps et porte) est de l'ordre de 400 kg.

Examinons le cas des cycles successifs de stérilisation et effectuons le calcul en considérant que le stérilisateur est encore à une température moyenne de 60 °C. Si la température de stérilisation est de 134 °C, la chaleur spécifique de l'acier inoxydable étant de 0,11 cal/g/K, la quantité de calories absorbée par les parties métalliques est de :

$$400 \times (134 - 60) \times 0,11 = 3\,256 \text{ kcal}$$

A ce nombre, il faut ajouter la quantité de chaleur absorbée par la charge.

Bien qu'il ne soit pas souhaitable de stériliser des charges dont la densité soit supérieure à 150 g/l (la densité du paquet témoin de Bowie-Dick est de 160 g/l)¹, le calcul sera effectué avec une densité de 200 g/l, ce qui devrait être une limite supérieure.

Supposons que ce stérilisateur contienne 225 litres de linge, la chaleur spécifique de la cellulose étant de 0,37 cal/g/K, la quantité de chaleur absorbée, par cette charge, sera de :

$$225 \times 0,2 \times 0,37 \times (134 \text{ °C} - 20 \text{ °C}) \\ = 1\,898,1 \text{ kcal}$$

Le total des calories absorbées, lors du chauffage, sera de :

$$3\,256 \text{ kcal} + 1\,898 \text{ kcal} = 5\,154 \text{ kcal}$$

Si ce stérilisateur est alimenté par un générateur de vapeur d'une puissance installée de 36 kW, et que l'on considère que les pertes ne sont pas supérieures à 10 %, la puissance effectivement disponible sera égale à :

$$36 \times 861 \times 0,9 = 27\,896,4 \text{ kcal/h}$$

Le temps théorique de montée en température de ce stérilisateur sera donc :

$$\frac{5\,154}{27\,896} = 0,18 \text{ h} = 10,8 \text{ minutes}$$

1 - Les constructeurs allemands recommandent de ne pas dépasser 10 kg par unité 300 x 300 x 600 mm, soit 185 g/l.

Stérilisation de liquides

Supposons que l'on utilise un stérilisateur d'un volume nominal de 5 000 litres pour stériliser 3 000 flacons de soluté injectable de 500 ml.

Calculons dans un premier temps la masse équivalente en eau du stérilisateur et de sa charge :

Poids du stérilisateur : 4 000 kg

Équivalent en eau du stérilisateur : 4 000 kg x 0,11 cal/g/K = 440 kg d'eau

Poids du verre : 3 000 kg x 0,3 kg/flacon = 900 kg

Équivalent en eau du verre : 900 kg x 0,2 cal/g/K = 180 kg d'eau

Équivalent en eau du soluté : 3 000 flacons x 0,5 kg/flacon = 1 500 kg d'eau

Masse équivalente en eau totale :

440 + 180 + 1 500 = 2 120 kg d'eau

Pour une élévation de température du soluté de 80K (120 °C - 40 °C), le nombre de calories à fournir est :

$$2\,120 \times 80 = 169\,600 \text{ kcal}$$

Chaque kilogramme de vapeur libérant environ 540 kilocalories, le cycle de stérilisation consommera :

$$\frac{169\,600}{540} = 314 \text{ kg de vapeur}$$

que l'on peut arrondir à 320 kg de vapeur pour tenir compte des pertes diverses.

Si la montée en pression est effectuée en 20 minutes, elle nécessitera un apport de :

$$\frac{320}{20/60} = 960 \text{ kg de vapeur par heure}$$

Le stérilisateur devra donc être équipé d'un générateur de vapeur produisant environ 1 tonne de vapeur/heure.

Ce calcul montre la distinction fondamentale à faire entre consommation instantanée (débit) et consommation totale.

Notions pratiques sur la chaleur dissipée par rayonnement par les stérilisateurs

D'après les lois de la thermodynamique, le flux de chaleur ΔQ émis par une surface rayonnante en fonction du temps est égal à :

$$\Delta Q/\text{temps} = f \times \rho_0 \times \Delta\theta \times S$$

formule dans laquelle :

f est le coefficient d'échange par rayonnement de la surface radiante.

Ce coefficient varie entre 0,9 et 1,5 lorsque la température de la surface radiante est comprise

entre 30 et 100 °C, et la température ambiante comprise entre 0 et 30 °C. Pour une température ambiante de 20 °C et une surface radiante de 50 °C (la norme EN 285 prescrit de ne pas dépasser 55 °C pour les surfaces extérieures du matériau d'isolation), f a une valeur voisine de 1,2.

ρ_0 est le coefficient de rayonnement du corps noir ; ρ_0 est une constante égale à 4,83 kcal/h/m².

$\Delta\theta$ représente l'écart de température entre la température ambiante et la température de la surface radiante.

S est égal à l'aire de la surface radiante.

En première approximation :

$$\Delta Q/\text{temps} = 5,8 \cdot \Delta\theta \cdot S$$

Supposons que la porte du stérilisateur ait une aire de 0,4 m² et qu'elle soit à une température de 50 °C, et que l'enveloppe du calorifuge de la chambre ait une aire de 2,5 m² et qu'elle soit à 60 °C, la température ambiante étant de 20 °C :

$$\begin{aligned} \Delta Q/h &= 5,8 (60 - 20) 2,5 + (50 - 20) 0,4 \\ &= 590 \text{ kcal/h} = 690 \text{ W} \end{aligned}$$

Ce qui est la puissance dégagée par un petit radiateur de chauffage central (6 éléments à 4 colonnes de hauteur 800 mm alimentés en eau à 80 °C). Noter que la chaleur rayonnée par la porte ne représente qu'environ 10 % de la chaleur totale rayonnée.

Ce calcul, surtout utile aux spécialistes du conditionnement de l'air, ne doit pas faire perdre de vue que lorsque l'on décharge le stérilisateur, après un cycle, la charge est le plus souvent à une température assez élevée, ce dont on doit particulièrement tenir compte lorsqu'on stérilise des liquides. Dans les aires de déchargement de grands autoclaves pour solutés injectables, il y règne parfois des températures de hammam.

Saturation de la vapeur

La vapeur d'eau est dite saturée lorsqu'elle est en équilibre avec l'eau liquide à température considérée.

Au-delà des conditions d'équilibre, portées sur la courbe de vaporisation tracée à partir des valeurs de la table de Regnault, la vapeur, comme l'indique la figure 6, est soit sursaturée, soit surchauffée.

La vapeur sursaturée est humide, elle contient plus d'eau que ne le permettent les conditions de l'équilibre. Ceci est souvent le cas de la vapeur de chaufferie, très souvent produite avec un fort primage (entraînement de gouttelettes d'eau au moment de la vaporisation).

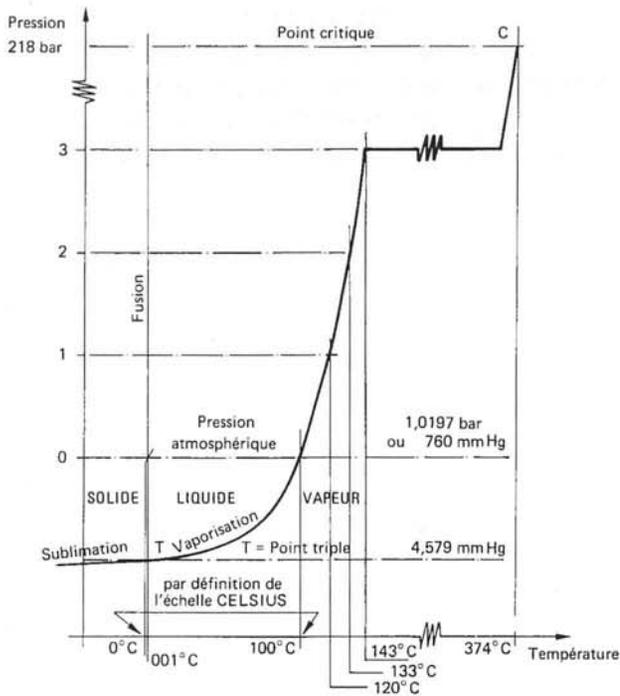


Figure 6 : Diagramme d'état de l'eau, établi d'après les tables de Regnault.

La vapeur est surchauffée quand elle contient moins d'eau que ne l'autorisent les conditions de l'équilibre. La vapeur surchauffée est nécessairement sèche.

La vapeur saturée qui est à l'équilibre est considérée comme sèche, sinon elle est hors équilibre.

Il est facile d'imaginer comment on produit de la vapeur sursaturée. La vapeur surchauffée se rencontre plus rarement. Elle peut apparaître dans les stérilisateur à double paroi lorsque celle-ci est à une température plus élevée que celle régnant dans la chambre.

Le diagramme de Savage rend compte de l'efficacité stérilisante de la vapeur, suivant son degré de surchauffe, et qualifie le procédé de stérilisation par la vapeur en fonction de ce degré de surchauffe. Pour établir ce diagramme, la surchauffe de la vapeur a été réalisée en chauffant une enceinte close contenant de la vapeur saturée à la température, appelée initiale, de l'équilibre, jusqu'à une température, appelée finale, sans apport supplémentaire d'eau.

Le degré de saturation de la vapeur est défini par son **titre**. Le titre d'un mélange eau-vapeur, à chaque température, est le rapport, en pourcentage, entre la masse de la vapeur dans le mélange et la masse totale (eau + vapeur) du mélange.

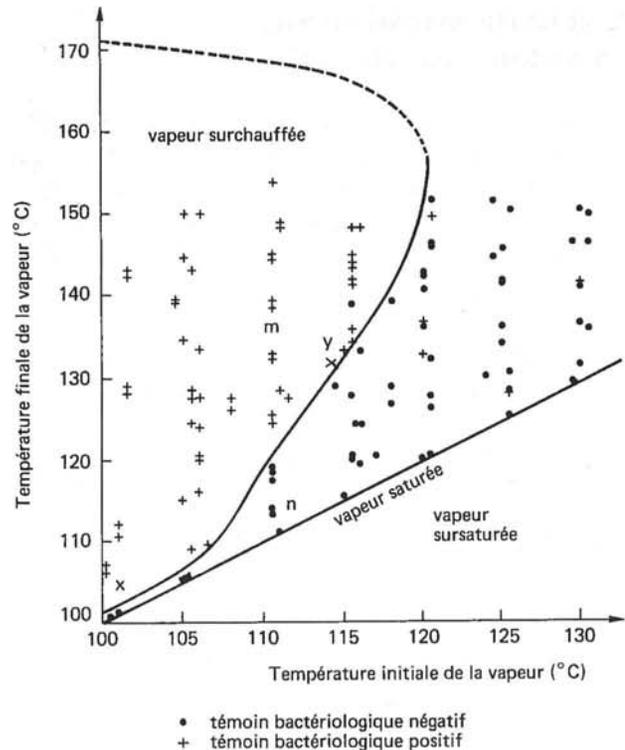


Figure 7 : Efficacité stérilisatrice de la vapeur saturée et de la vapeur surchauffée (Selon SAVAGE, *Quart. J. Pharm.* 10, 459 (1937)).

Le titre idéal 100 % est celui de la vapeur saturée sèche.

La norme EN 285 précise que « Le stérilisateur doit être conçu pour fonctionner avec une vapeur d'un titre supérieur à 0,9 ». Ce titre devrait être supérieur à 0,95 pour les charges métalliques.

La vapeur utilisée dans les stérilisateur est le plus souvent produite à partir de générateurs à chauffage électrique, ou encore, à partir d'échangeurs alimentés en vapeur de chaufferie.

Si la vapeur vient d'une chaufferie centrale et alimente directement le stérilisateur, les tubes de liaison au stérilisateur, si bien calorifugés soient-ils, ne sont jamais exempts de condensats, en particulier, le lundi matin. Il convient donc, dans ce cas, de veiller au calorifugeage des canalisations, ainsi qu'à l'installation d'un système de purge monté selon les « règles de l'art ».

Il est important de rappeler que les règlements de sécurité (paragraphe 1 et 2, article CH8, chapitre VI, section I, du règlement de sécurité contre les risques d'incendie et de panique dans les établissements recevant du public) n'autorisent les transports de la vapeur que dans des conditions strictement définies.

Cycle de stérilisation et valeur stérilisatrice

On a vu que l'air résiduel s'oppose à la pénétration de la vapeur, empêchant l'agent stérilisant (eau) d'être présent en tous les points de la charge.

Chaque constructeur recommande des cycles adaptés à la nature des diverses charges à stériliser, certains d'entre eux ont été présentés sur la figure 2.

Il semble intéressant d'illustrer comment s'accumule l'effet stérilisant (valeur stérilisatrice) au cours d'un cycle (cf. chapitre 5, page 70, figure 3).

La figure 8 représente la superposition de l'enregistrement de la pression et de la valeur stérilisatrice au cours d'un cycle de stérilisation de textile, choisi parce qu'il a été mis au point par l'auteur et a fait l'objet d'un article dans la revue *La Pharmacie Hospitalière Française*, 1986, 681-689.

La valeur stérilisatrice a été déterminée par un intégrateur calculant la valeur de F_0 à partir d'une sonde de température dont l'extrémité était placée au centre de l'un des paquets. Un repérage préalable, effectué avec une sonde multipoints, avait permis de montrer que ce thermocouple ne constituait pas un chemin préférentiel de pénétration de la vapeur, ce qui aurait empêché de rendre compte de ce qui se passe dans la réalité (sans sonde).

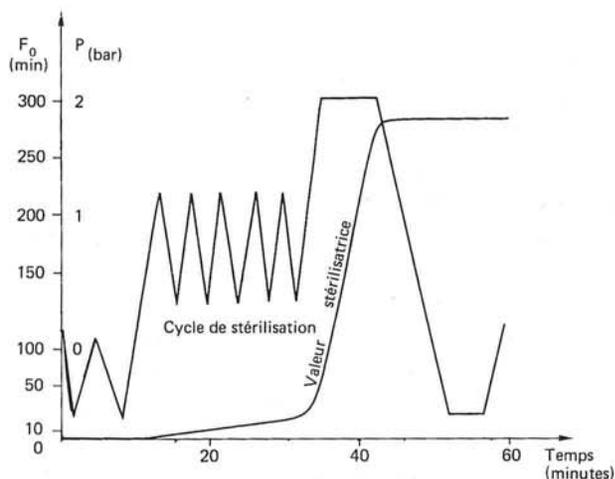


Figure 8 : Enregistrements simultanés de la pression et de la valeur stérilisatrice au cours d'un cycle de stérilisation de textile.

Le tableau suivant récapitule les valeurs stérilisatrices correspondant aux différentes phases du cycle représenté sur la figure 8.

TABLEAU V
ACQUISITION DE LA VALEUR STÉRILISATRICE AU COURS D'UN CYCLE DE STÉRILISATION DE TEXTILE (CYCLE REPRÉSENTÉ SUR LA FIGURE 8)

	Temps réel en minutes	Valeur stérilisatrice minutes à 121,1 °C
Purge d'air	37 min	18 min
Chauffage jusqu'à 134 °C	6 min	41 min
Période-plateau à 134 °C	10 min	195 min
Purge de vapeur	12 min	26 min
Valeur stérilisatrice totale		280 min

Dans la pratique hospitalière les durées de la phase de stérilisation sont souvent de dix minutes pour une température de 134 °C, quinze minutes à 125 °C et vingt minutes à 120 °C. Ces temps témoignent de l'empirisme de bien des pratiques quotidiennes. La figure 9 représente l'accroissement de la valeur stérilisatrice au cours de trois cycles effectués suivant les séquences représentées dans la partie gauche de la figure. Ces cycles ne diffèrent entre eux que par la température et la durée du plateau de stérilisation.

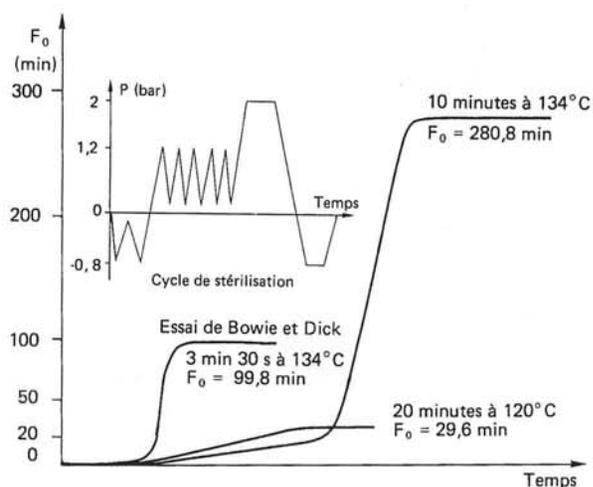


Figure 9 : Acquisition de la valeur stérilisatrice au cours de 3 cycles différents suivant la température et la durée de la période-plateau.

Séchage, par le vide, des solides poreux

Les textiles constituent la plus grande partie du volume traité en stérilisation hospitalière. Ils sup-

portent (à la différence des liquides en récipients clos, qui exigent une compensation instantanée de la pression) des détentes aussi rapides que l'autorise la résistance mécanique de l'emballage.

Dans la pratique, après la phase de stérilisation, la chambre sous pression est mise en communication avec l'extérieur par l'ouverture d'une vanne. La vapeur qui s'échappe est condensée par de l'eau froide. Dans certains cas (réglementation de la ville de Paris - Arrêté-n° 79561), la température du rejet, au niveau de l'égout de la ville, ne doit pas dépasser 30 °C. Donc, sur certains appareils, la température des effluents est contrôlée par un thermostat. La durée de cette phase est de quelques minutes.

Au voisinage de la pression atmosphérique, la pompe à vide est de nouveau mise en route et la purge se poursuit jusqu'à une valeur de la pression résiduelle dans la chambre de quelques dizaines de millibars.

Commence alors le séchage.

Quel hospitalier n'a entendu dire : « cet autoclave mouille », ceci signifiant que les objets sortent mouillés du stérilisateur.

En réalité, tous les autoclaves « mouillent » lorsqu'au cours du chauffage, la vapeur se condense sur les objets en leur cédant les calories dont elle est porteuse (principe de la paroi froide ou principe de Watt), sinon, ils ne stériliseraient pas.

Pendant les phases de séchage, l'eau condensée, lors du chauffage de la charge, est revaporisée. La vaporisation nécessite un apport important de calories dont la plupart sont fournies par la quantité de chaleur emmagasinée par la charge et les parois du stérilisateur : c'est le mécanisme inverse de celui qui se produit lors du chauffage de celle-ci. Comme cet apport d'énergie peut être insuffisant, on fait souvent appel à un chauffage auxiliaire par l'intermédiaire du rayonnement d'une double paroi (ou double enveloppe).

Les performances au séchage des autoclaves à double enveloppe sont supérieures à celles des appareils n'en possédant pas.

Si les objets sortent mouillés du stérilisateur, le séchage a été insuffisant.

Il ne faut pas en conclure qu'il a été conduit de façon inefficace. Il se peut que l'objet ait été mouillé à l'excès et qu'il ne soit pratiquement plus possible de le sécher, ou encore, qu'il ait des parties de forme concave tournées vers le haut (cas des fonds de récipients).

Il y a plusieurs causes possibles à ce mouillage, par exemple, de l'eau liquide a été apportée en gouttelettes par la condensation de la vapeur elle-

même, ou bien les condensats sont retombés en pluie sur les objets.

Même si cela peut paraître une lapalissade, le meilleur moyen d'obtenir un objet stérilisé sec, est d'éviter de le mouiller inutilement lors de la phase de prétraitement. On peut, pour cela, recourir à des artifices comme le préchauffage (cas de la stérilisation des instruments).

La siccité finale de la charge a été initialement fixée par la norme NF S 90-320. Certaines des valeurs fixant la **siccité** dans cette norme ont été reprises dans la norme EN 285. Celle-ci précise que « l'augmentation d'humidité relative est mesurée par pesée de la charge d'essai avant et après stérilisation et ramenée au poids de la charge avant stérilisation. Pour un appareil stérilisant :

- Une charge métallique : l'augmentation de poids doit être **inférieure à 0,2 %**.
 - Une charge de tissu : l'augmentation de poids doit être **inférieure à 1,1 %**.
 - Une charge de caoutchouc : l'augmentation de poids doit être **inférieure à 1,5 % environ**.
- Cette limite ne figure pas dans le projet étudié de l'EN 285.

Ces mesures, sur les charges d'essai définies par la norme, nécessitent l'emploi d'une balance de haute précision.

L'étude du séchage est compliquée par le rôle joué par le conditionnement des objets.

Technologie des stérilisateurs à vapeur

Un stérilisateur à vapeur est constitué d'une chambre que l'on peut charger et décharger par une ou deux portes opposées. Corps et porte(s) sont chaudronnés pour résister à une pression de vapeur au moins égale à la pression de timbre² de l'appareil.

Outre la ou les portes, les communications avec l'extérieur sont essentiellement au nombre de quatre :

- la canalisation reliée au dispositif de vide,
- la canalisation d'admission de la vapeur,
- la canalisation de purge,
- la canalisation d'entrée d'air filtré.

Ces canalisations sont ouvertes et fermées par des vannes commandées par le système de régulation.

2 - Cette pression est définie au chapitre 2 page 42. Elle est matérialisée par une médaille rivée au corps et porte(s), poinçonnée par un représentant de l'autorité compétente, en France les DRIRE, ou éventuellement par délégation l'APAVE locale.

Un dispositif de commandes plus ou moins sophistiqué permet de réaliser de façon automatique les différentes phases du cycle de stérilisation. D'autres accessoires peuvent, éventuellement, être utilisés selon la technologie propre à chaque constructeur.

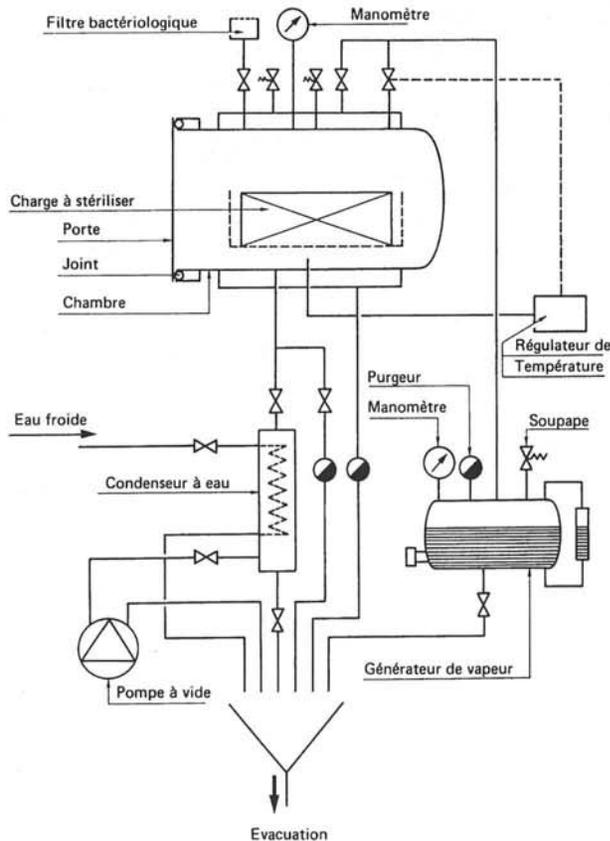


Figure 10 : Schéma de principe d'un stérilisateur à vapeur d'eau.

La plupart des constructeurs utilise des pompes à vide à anneau d'eau dont les caractéristiques, notamment le débit, sont appropriées au volume de l'appareil. L'un d'entre eux utilise un dispositif statique, qui au laboratoire est connu sous le nom de « trompe à eau ». Ce dispositif, appelé souvent éjecteur, fonctionne par effet VENTURI qui utilise la dépression engendrée en disposant de façon coaxiale deux tuyères l'une convergente qui est placée au-dessus de la seconde, qui à l'inverse est divergente. Ces éjecteurs sont des dispositifs plus simples que les pompes à anneau d'eau, donc moins onéreux et moins susceptibles de pannes. Par contre leurs performances plus modestes obligent, pour éliminer les dernières traces d'air résiduel, à pratiquer une séquence appropriée de détentes successives.

Textes réglementaires concernant la sécurité des appareils à pression de vapeur

Il est écrit dans la norme EN 285 que : « l'appareil à pression de vapeur doit satisfaire à la norme EN (préparée actuellement par le CEN/TC 54). Cette norme n'étant pas encore disponible, et jusqu'à sa publication, le récipient à pression de vapeur doit satisfaire aux réglementations et aux normes nationales applicables dans le pays d'utilisation ».

A la date de l'impression de cette édition, cette norme européenne n'était pas encore adoptée et transcrite dans le droit français, par conséquent tant que ce processus n'est pas achevé seules les réglementations nationales sont applicables. La réglementation française est constituée d'un certain nombre de textes, dont le premier est le décret du 2 avril 1926 modifié. Ce décret vise deux catégories différentes d'appareils à pression :

- les premiers sont les **générateurs** de vapeur, lorsque ceux-ci ont un volume supérieur à 25 litres et sont utilisés à une pression supérieure à 1,5 bar (absolus),
- les deuxièmes sont les **récipients** de volume supérieur à 100 litres construits comme les premiers pour fonctionner à une pression supérieure à 1,5 bar (absolus).

Le décret de 1926 a été suivi de nombreux autres décrets et arrêtés qui sont récapitulés dans la brochure n° 1498 III du J. O. datée de 1983. Depuis le décret initial de 1926, la réglementation française s'est enrichie de deux textes importants :

- L'arrêté du 16 décembre 1980 qui impose un orifice témoin de mise à l'air prolongée par un robinet et une canalisation dont le débouché doit être visible mais sans danger pour le personnel, ainsi qu'un robinet à passage direct.

Cet arrêté explicite la différence entre un couvercle amovible fermé par des éléments de boulonnerie de conception courante, et une fermeture rapide obtenue par une commande centralisée. Dans ce deuxième cas la fermeture doit être signalée par un indicateur assujéti à la fermeture correcte du couvercle et un dispositif doit empêcher la mise en service si ce couvercle n'est pas correctement assujéti. De plus, l'ouverture doit être impossible tant que la température à l'intérieur de l'appareil est supérieure à 90 °C, que la pression interne excède 50 mbar, et que les pompes assurant le brassage ou la circulation sont en service.

A l'ouverture le joint d'étanchéité doit libérer un jeu de 1 à 3 mm. Lorsque l'ouverture est effectuée

en deux temps avec arrêt en position intermédiaire, le personnel de conduite doit intervenir pour une ouverture complète.

En cas de déplacement du couvercle sous l'action d'un organe moteur, le système de commande de celui-ci doit agir tant que l'opérateur chargé de commander son déplacement maintient son action sur la commande.

- L'arrêté du 16 février 1989, « *relatif à l'exploitation et aux contrôles périodiques des appareils à pression de vapeur à couvercles amovibles* », modifié par l'arrêté du 13 octobre 1989.

Extraits de l'arrêté du 16 février 1989 modifié

Article 2

Établissement d'une notice par le Constructeur et remise à l'exploitant sur :

- les dispositifs de sécurité
- l'entretien et les vérifications
- la périodicité des entretiens et vérifications
- la méthode de vérifications pour les autoclaves à fermeture rapide.

Article 3

Engagement de l'exploitant à respecter les consignes du constructeur.

Article 4 : Consignes

- Assujettissements du couvercle,
- manomètre.

Article 5 : Aptitude du personnel de conduite

« *La conduite des appareils à couvercle amovible ne doit, même temporairement, être confiée qu'à des agents **expérimentés** instruits des mesures à effectuer sur cette catégorie d'appareils et des dangers qui lui sont propres.* »

Le décret du 2 avril 1926, toujours en vigueur, contient en sus : « *L'exploitant d'un appareil **doit pouvoir justifier** des dispositions qu'il a prises à cet effet* ».

Cette obligation ne vise que les agents assurant la conduite des stérilisateurs, mais pas les autres agents travaillant dans le service (centralisé ou non) de stérilisation.

Article 6

Interdiction de mettre ou maintenir en service un appareil dont la conformité des dispositifs de sécurité n'a pas été contrôlée par un organisme agréé.

Article 7

Interdiction de maintenir en service un appareil dont l'état et le fonctionnement des mêmes dispositifs n'ont pas été contrôlés périodiquement par un organisme agréé.

Article 8

Obligation, pour les organismes de contrôle, d'informer la DRIRE (Direction Régionale de l'Industrie de la Recherche et de l'Environnement).

Article 9

Accord préalable du Constructeur ou d'un Organisme agréé pour toute modification d'un appareil.

Conclusions

Dès la livraison d'un appareil neuf, l'utilisateur doit :

- demander au constructeur le dossier technique complet comprenant :
 - a) le certificat d'épreuve de l'appareil,
 - b) le livret spécifiant les sécurités de portes et ses modalités de mise en œuvre,
- faire exécuter toutes ses sécurités en réel par le constructeur avant mise en service sur les lieux d'utilisation en présence d'un organisme agréé qui délivrera une attestation de conformité³.

La décision du ministère de l'Industrie, en date du 31 janvier 1991, apporte des compléments aux dispositions de l'arrêté du 16 février 1989 dans le cas des portes coulissantes à joint gonflable ou poussé.

La surveillance de l'application de la réglementation, qui se matérialise par l'apposition d'un timbre, est effectuée par les DRIRE, ex-service des Mines, ou a défaut par délégation par les APAVE (association des propriétaires d'appareils à vapeur et électriques) régionales.

Les textes qui viennent d'être cités ont pour trame la responsabilité directe tant du fabricant que de l'exploitant à savoir le Directeur de l'Établissement qui délègue sa responsabilité aux différents acteurs : ingénieurs, chefs de service... Cette responsabilité est fréquemment soulignée par des mises en causes personnelles, telles que :

« *l'exploitant d'un appareil doit pouvoir justifier... l'exploitant est tenu de joindre... est tenu d'adresser... doit noter...* ».

Entre autres obligations, rappelons que la réglementation française oblige à soumettre tous les

3 - La déclaration à la Préfecture de l'appareil ne pouvant être faite qu'avec cette attestation, il est donc évident que l'utilisateur devra prévoir l'exécution de toutes ces opérations dans un cahier des charges établi avec le vendeur.

appareils à pression de vapeur à une réépreuve décennale. En sus de ces textes dont l'application en France est de caractère réglementaire, certaines instances internationales continuent d'élaborer des projets de réglementation nouvelles. Le dernier texte, à notre connaissance aujourd'hui, émane de la CEI (Commission Électrotechnique Internationale), il est daté du 18 janvier 1994, et est intitulé : « *Prescriptions particulières pour autoclaves utilisant de la vapeur pour le traitement des matériels à usage médical et durant les procédés de traitement de laboratoire* ».

Ce document référencé 66/84 à la CEI, encore susceptible de modifications, comporte 23 pages de prescriptions. Puisqu'il n'a pas encore été adopté par les instances normatives des pays membres de l'Union Européenne, son application ne présente pas de caractère obligatoire.

La citation de ce document est faite principalement pour faire toucher du doigt le foisonnement actuel de projets de réglementations nouvelles, qui deviendront peut-être demain d'application obligatoire. Il est par conséquent nécessaire de se tenir, en permanence, informé de l'évolution de la réglementation car ni les fabricants ni les utilisateurs ne peuvent se permettre un quelconque laxisme lorsqu'il s'agit de la sécurité des personnes.

LES STÉRILISATEURS À VAPEUR D'EAU DE PETIT VOLUME (VOLUME < 54 LITRES)

Il y a dix ans on construisait en France tout au plus une centaine de stérilisateurs à vapeur de petit volume.

Pourquoi cette situation singulière, puisque chez nos voisins allemands il s'en construisait annuellement plusieurs dizaines de milliers ? La réponse vient du marché. Le marché français était alors quasi inexistant car de tels appareils n'étaient pas utilisés dans les cabinets de dentistes équipés pour la plupart de petites étuves Poupinel, alors que dans la plupart des pays d'Europe occidentale leurs homologues dentistes utilisaient des appareils à vapeur, beaucoup plus efficaces comme on l'a vu dans ces deux derniers chapitres.

Seuls certains blocs opératoires, parmi les plus modernes, possédaient de tels équipements.

L'ouverture du marché européen a modifié cette situation et plusieurs textes normatifs décrivent ces appareils. En France ils font l'objet d'une norme

homologuée sous la référence NF S 90-325 (novembre 1989) sous le titre : « *Désinfecteurs à la vapeur d'eau* ». Cette norme sert de base à l'attribution de la marque NF-MEDICAL, cf. chapitre 1, page 32, comme pour les stérilisateurs à vapeur d'eau de grand volume.

Pourquoi les avoir appelés désinfecteurs et non pas stérilisateurs. La raison en est que lorsque les premiers groupes de travail se sont réunis en France au début des années 80 pour étudier et normaliser ces appareils, il avait été décidé de réserver le nom de stérilisateur aux appareils traitant des charges dont l'emballage permettait de préserver la stérilité de la charge à la sortie.

En Europe sous les impulsions allemande et anglaise le groupe de travail n° 5 du TC 102 a préparé un texte, non encore référencé, intitulé : « *Petits stérilisateurs à vapeur* ».

Définition

Les « petits » stérilisateurs à vapeur sont des appareils pouvant contenir **moins d'une** unité de stérilisation 600 x 300 x 300 mm.

Applications

Ces petits appareils sont utilisés :

- Dans ou au voisinage immédiat du bloc opératoire.

« *Ce sont des appareils d'appoint pour répondre à une situation d'urgence qui se produit dans les salles d'opérations si un instrument non disponible en double est souillé ou contaminé accidentellement. Une procédure adaptée est alors nécessaire pour réutiliser l'instrument rapidement en limitant les risques pour le patient* » (NF S 90-325). Ce ne sont donc pas des appareils à utiliser en routine.

- Dans les cabinets dentaires.

- Dans les cabinets vétérinaires.

- Et dans tous les secteurs de soins où le risque d'infection croisée existe, par exemple l'acupuncture.

Classification

Le texte européen cité ci-dessus les divise en trois classes :

- **La première classe** concerne les appareils pour les mêmes types de charge que ceux trai-

tés avec les appareils de grand volume : textiles (poreux) ou instruments (non poreux) sous double emballage. Par conséquent les performances requises sont les mêmes que celles des stérilisateur de grand volume. Ils doivent être équipés d'un enregistreur.

– **La deuxième classe** ne concerne que les appareils permettant la stérilisation des instruments sous simple emballage. Cette classe est axée sur l'utilisation dans le domaine dentaire.

– **La troisième classe** ne concerne que les appareils traitant des instruments non emballés, utilisés dans les salles d'opérations. c'est le champ que couvre l'actuelle norme française NF S 90-325.

Pour chaque classe le texte fixe un niveau minimum de performances permettant d'assurer l'efficacité recherchée.

Dans leurs domaines d'utilisation, la plupart des utilisateurs n'ont pas les moyens de valider régulièrement leurs cycles de stérilisation. Pour pallier à cette difficulté, d'une manière générale les cycles sont pré-réglés et le système de commande contrôle l'obtention de la température **et** de la pression pendant le plateau de stérilisation.

Flash stérilisation

La « flash stérilisation » qui consiste à exécuter des cycles complets de stérilisation dans des temps très courts (6 à 17 minutes suivant les appareils actuellement sur le marché) n'est pas utilisée qu'avec des appareils de petit volume, mais comme c'est ainsi que fonctionnent la plupart de ces « petits » stérilisateur c'est ici qu'est mentionné ce type d'utilisation.

Cet emploi très particulier ne correspond qu'aux classes 2 et 3 c'est-à-dire à l'instrumentation sous simple emballage, lequel est utilisé pour protéger le matériel de l'aérobiocontamination au cours du transfert entre l'appareil et le point d'utilisation, ou à l'instrumentation du bloc opératoire, non emballé et immédiatement réutilisé.

Ce type de cycles n'est donc pratiqué que dans des appareils situés dans l'environnement immédiat du lieu d'utilisation, ce qui induit qu'il ne peut s'agir que d'appareils de volume réduit.

Outre le contrôle des paramètres physiques, il existe sur le marché quelques indicateurs (physico-chimiques et biologiques) spécifiques pour ces cycles rapides, dont l'utilisation doit être réservée **lorsque le besoin est réellement urgent**, et que le rapport risque sur bénéfice apporté au patient a fait l'objet d'une évaluation rigoureuse.

La stérilisation par les gaz alkylants : oxyde d'éthylène et aldéhyde formique

Dans le prologue historique, nous avons déjà rapporté cette citation d'Homère.

De retour en Ithaque, après vingt ans d'absence, Ulysse surprend les prétendants à son trône en train de festoyer dans son palais. Après qu'il les eût tous massacrés avec l'aide de son fils Télémaque, il fit venir sa vieille nourrice Euriclée et lui dit :

« Pour chasser l'air mauvais, vieille, apporte du soufre et donne nous du feu : je veux souffrir la salle... »

Ces derniers vers du Chant XXII de l'*Odyssée* constituent sans doute l'une des références littéraires les plus anciennes sur la désinfection des locaux. Connue aussi des prêtres égyptiens, grands spécialistes en cette matière, la technique décrite par Homère n'est pas fondamentalement différente de celle employée aujourd'hui. Le soufre naturel, ou plutôt l'anhydride sulfureux, produit par sa combustion, est encore utilisé de nos jours dans l'industrie alimentaire. Des produits chimiques de synthèse, comme l'aldéhyde formique et l'oxyde d'éthylène, inconnus à l'époque d'Homère, sont venus compléter la gamme des produits naturels.

Bien que l'on utilise, dans l'industrie d'autres agents bactéricides gazeux alkylants, le sujet de ce chapitre a été limité aux deux d'entre eux utilisés à l'hôpital : l'aldéhyde formique et l'oxyde d'éthylène, renvoyant le lecteur pour les autres produits aux ouvrages spécialisés notamment celui de M. Chaigneau cité dans la bibliographie.

L'activité bactéricide de ces deux agents est due à la même réaction chimique : l'**alkylation**, qui consiste à transformer en fonction alcool, l'hydrogène actif de certaines fonctions (nitrile, sulfone, etc.) des acides nucléiques des noyaux des cellules, ainsi que l'ont mis en évidence Phillips et Kaye dès 1949.

LA STÉRILISATION PAR L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE

Le pouvoir antibactérien de l'oxyde d'éthylène a été utilisé dès 1929 par Schrader et Bossert. C'est à la suite des travaux approfondis de Phillips et Kaye en 1949 que se développa l'usage industriel de l'oxyde d'éthylène. Les premiers appareils utilisés à l'hôpital firent leur apparition au début des années soixante.

Propriétés physiques

- Masse moléculaire $M = 44,05$
- Température d'ébullition $T_e = + 10,7 \text{ }^\circ\text{C}$

C'est donc un gaz à température ordinaire. Il ne faut donc pas oublier de protéger du froid les conteneurs et les canalisations, afin de le maintenir en toutes circonstances à l'état gazeux.

TABLEAU I
MASSES VOLUMIQUES DE L'OXYDE
D'ÉTHYLÈNE EN FONCTION
DE LA TEMPÉRATURE

T °C	10,7	20	30	40	50
Masse volumique g/l	1,97	1,83	1,76	1,71	1,56

Avec une densité par rapport à l'air, $d = 1,52$, l'oxyde d'éthylène est environ **une fois et demie** plus lourd que l'air avec lequel il ne se mélange donc pas de façon intime en conditions statiques. Par contre il est impossible que le mélange explosif d'oxyde d'éthylène (10 %) et d'anhydride carbonique (90 %), soutiré d'une bouteille de stockage se sépare entre ses constituants, et crée avec l'air un mélange explosif.

- Pression de vapeur
1,45 bar (145 kPa) à 20 °C
3,80 bar (380 kPa) à 50 °C

ce qui permet de l'utiliser en surpression sans qu'il se liquéfie.

- Enthalpie de vaporisation 138,5 cal/g

Cette valeur est élevée et explique qu'il est nécessaire d'apporter **beaucoup de calories** pour le faire passer de l'état liquide, sous lequel il se trouve dans les bouteilles de transport, à l'état gazeux, car il faut absolument éviter de l'introduire sous forme liquide dans le stérilisateur.

Propriétés chimiques

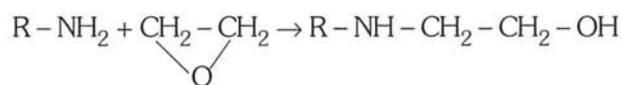
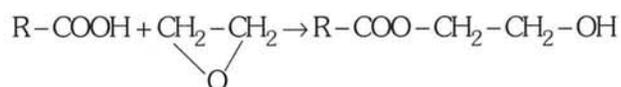
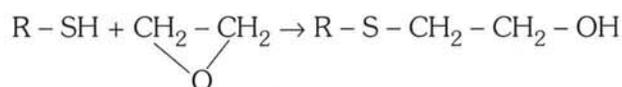
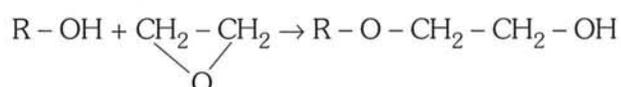
- L'oxyde d'éthylène est incolore, il possède une faible odeur éthérée, le seuil de perception olfactive est d'environ 700 ppm.

Sous forme gazeuse, l'oxyde d'éthylène est miscible à l'eau en toutes proportions avec formation rapide de glycols et de polyglycols.

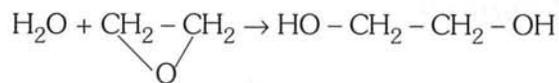
Sous forme liquide, il forme avec l'eau un hydrate solide. L'oxyde d'éthylène ne doit donc pas être mis en contact avec l'eau liquide. En revanche dans le stérilisateur, le gaz sera utilisé en présence de vapeur d'eau ce qui permet et favorise son action germicide.

Sa structure chimique pontée, assez fragile, lui confère une réactivité chimique très grande qui se manifeste en stérilisation par la réaction d'alkylation, laquelle consiste à transformer en fonction alcool l'hydrogène actif des groupements fonctionnels hydroxyle, sulphhydrides, amines, etc. selon les équations chimiques écrites ci-après :

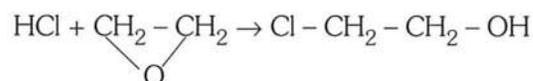
a) Principales réactions d'alkylation



b) Auxquelles il faut ajouter l'hydrolyse de l'oxyde d'éthylène



c) Et la formation d'éthylène chlorhydrate en présence de composé chloré, par exemple dans les PVC radiostérilisés.



Dans ces réactions, l'eau intervient notamment pour faciliter l'ouverture du cycle CH_2-CH_2 dont la structure pontée est assez fragile.

L'alkylation est une réaction chimique du premier ordre. A température constante, on a vérifié que la vitesse d'inactivation est approximativement proportionnelle à la concentration de l'oxyde d'éthylène dans l'intervalle 0,4 g/l à 1,6 g/l.

Comme pour l'action sporicide de l'eau, l'inactivation des spores suit une loi logarithmique permettant de définir une valeur D10 de réduction décimale. Cette valeur pour le *Bacillus subtilis*, micro-organisme de référence est à 50 °C de 2,7 minutes.

On a également montré que l'accroissement de la vitesse d'alkylation avec la température suit la loi d'Arrhenius. Comme cette vitesse double lorsque la température s'élève de 8 °C, on peut en déduire que le facteur z du *Bacillus subtilis* est z = 40 °C. (cf. chapitre 5, page 84)

Le *Bacillus subtilis*, variété *niger*, sous sa forme sporulée, a été choisi comme micro-organisme de référence, puisque c'est celui qui est le plus résistant à l'action de l'oxyde d'éthylène.

De même que dans la réaction d'hydrolyse dans laquelle les molécules d'eau sont en excès par rapport aux micro-organismes à inactiver, lors d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène, les molécules de cet agent stérilisant sont en nombre considérablement plus grand que les spores à détruire. On pourrait considérer que lors de la réaction d'alkylation la concentration en oxyde d'éthylène ne varie pas si la charge n'absorbait l'oxyde d'éthylène en plus ou moins grande quantité suivant la nature des matériaux traités. Parce que la charge absorbe l'oxyde d'éthylène ceci conduit à pratiquer des injections de gaz dans le stérilisateur en cours de

cycle, sinon la concentration en oxyde d'éthylène pourrait s'abaisser en dessous de celle qui a été choisie.

De tous les agents chimiques bactéricides, l'oxyde d'éthylène est globalement le plus actif, et celui dont le pouvoir de pénétration est le plus important. En effet, la molécule d'oxyde d'éthylène est très petite. Sa non-polarité lui confère un très grand pouvoir de pénétration (beaucoup plus élevé que l'eau ou le formaldéhyde, molécules toutes deux fortement polaires). Ainsi peut-on stériliser des tubulures longues et de faible diamètre, ce qui n'est pas le cas avec le formaldéhyde qui est surtout utilisé comme un agent stérilisant de surface, de même que les oxydants à l'état de radicaux libres ou en phase plasma.

Si la réactivité du formaldéhyde est occultée par la polymérisation, ce phénomène ne revêt pas la même importance pour l'oxyde d'éthylène. La polymérisation de l'oxyde d'éthylène n'est qu'un phénomène parasite qui a cependant deux conséquences fâcheuses.

La première, celle d'abaisser, éventuellement, la concentration du mélange en principe actif, dans les bouteilles de stockage, car la polymérisation de l'oxyde d'éthylène n'est pas un phénomène réversible comme pour le formaldéhyde. La polymérisation est endothermique, elle est donc accélérée par une élévation de température. Il se peut, par conséquent, qu'une bouteille entreposée trop longtemps (plusieurs mois) dans un endroit excessivement chaud, comme un local dont le toit est chauffé par le soleil d'été, devienne impropre à l'emploi. Un fournisseur français recommande une période de péremption de trois mois pour les bouteilles qu'il fournit. Il est donc fortement conseillé de stocker l'oxyde d'éthylène à l'abri du rayonnement direct du soleil.

La deuxième conséquence fâcheuse est due à la forme physique du polymère, dont la densité s'accroît avec le degré de polymérisation. De liquide huileux, le polymère devient rapidement solide, causant le bouchage des filtres et le blocage des clapets de vannes. Nombre de pannes de stérilisateur sont dues à des occlusions par un polymère de l'oxyde d'éthylène.

La polymérisation est catalysée physiquement par les particules métalliques sous forme divisée. Pour les éliminer des canalisations des stérilisateur, celles-ci sont nettoyées à la vapeur sous pression avant leur mise en service.

Pour pouvoir utiliser l'oxyde d'éthylène il faut se protéger contre deux difficultés : son inflammabilité et sa toxicité.

L'inflammabilité

L'oxyde d'éthylène est inflammable dans l'air pour toutes les concentrations supérieures à 3 %.

Ne se polymérisant pas aussi facilement que le formaldéhyde, l'oxyde d'éthylène gazeux peut exister de façon stable à de très fortes concentrations. Ceci le rend extrêmement dangereux lorsqu'il est utilisé à l'état pur, car l'inflammation présente inévitablement un caractère explosif.

Pour cette raison, lorsqu'il est utilisé à l'état pur, les enceintes fonctionnent en dépression pour éviter les fuites vers l'extérieur. Cette précaution ne doit pas faire négliger les conséquences graves que pourraient entraîner des fuites éventuelles des canalisations durant les régimes transitoires.

L'instruction technique du 22 août 1980 réglemente l'emploi de l'oxyde d'éthylène pur dans les bâtiments recevant du public, donc dans les hôpitaux.

Pour éviter les dangers liés à l'inflammabilité, l'oxyde d'éthylène est dilué dans des gaz supports à des taux de dilution tels que tous les mélanges avec l'air soient ininflammables.

Les diluants, servant à la préparation des mélanges commerciaux, sont l'anhydride carbonique et le fréon 12. L'usage de ce dernier tend à disparaître à cause de l'application de la convention de Montréal sur la réduction de l'utilisation des CFC (chlorofluorocarbones)



Il n'est pas possible d'envisager l'emploi, à l'hôpital, d'un mélange extemporané, comme cela se fait quelquefois dans l'industrie.

A l'hôpital, lorsque le gaz est utilisé pur, il est souvent conditionné dans de petites cartouches prêtes à l'emploi (cf. Cycle 3M, figure 4, page 128).

Les mélanges sont, eux, préconditionnés, **sous forme liquide**, dans des bouteilles d'acier analogues à celles employées pour d'autres gaz comprimés utilisés à l'hôpital, comme l'oxygène ou le protoxyde d'azote. Pour reconnaître son contenu, chaque bouteille est marquée par une couleur identifiant chaque composé chimique. Les bouteilles contenant de l'oxyde d'éthylène pur sont peintes en vert pâle. Les bouteilles contenant le mélange O. E./CO₂ ont une ogive également de couleur vert pâle. Les ogives des bouteilles de la société AIR LIQUIDE sont de couleur orange.

Le mélange liquide, prélevé sous pression, a en principe une concentration constante en oxyde d'éthylène, à moins qu'un stockage prolongé à une

température trop élevée n'ait provoqué la polymérisation de l'oxyde d'éthylène dans la bouteille, avec pour conséquence directe un appauvrissement en oxyde d'éthylène du mélange liquide, (sans détailler les autres inconvénients).

Les bouteilles contenant le mélange sont équipées d'un tube plongeur qui va presque jusqu'au fond de la bouteille. Si la température reste constante, lors de l'extraction du mélange, la pression, mesurée dans le « ciel » gazeux au sommet de la bouteille, ne varie pas. Dès que cette pression varie, elle chute rapidement, cela signifie que le mélange est prélevé sous forme gazeuse. Dans ce cas sa composition n'est plus connue avec suffisamment de précision, et le gaz prélevé ne doit pas être utilisé comme agent stérilisant. On évite ce danger en pesant en permanence les bouteilles de gaz et en renouvelant celles-ci avant qu'elles ne soient vides du mélange sous forme liquide.

La préparation du mélange, les conséquences chimiques donc bactériologiques de la dilution, ajoutées à l'incidence importante des frais de transport, constituent autant de facteurs de coût pour l'usage de l'oxyde d'éthylène.

La toxicité

Celle-ci se caractérise par des irritations, des lésions organiques et une mutagénicité rencontrés tant chez l'homme que chez l'animal, ainsi que des effets sur la reproduction et une carcinogénicité avérée chez l'animal mais pas chez l'homme.

Deux autres résidus toxiques accompagnent éventuellement l'oxyde d'éthylène, l'éthylène chlorhydrine et l'éthylène glycol, ils ont fait l'objet d'études et de limitations détaillées ci-après.

Il y a dix ans, on admettait qu'un individu en bonne santé pouvait supporter, sans préjudices, une concentration de 50 ppm (90 mg/m³) pour une durée d'exposition de huit heures. Aujourd'hui, cette concentration a été divisée par cinquante.

La circulaire ND 1505-117-84 du ministère du Travail, en date du 19 juillet 1982, révisée en juillet 1993, a fixé les valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail. Cette circulaire précise : « Il est à noter que les valeurs admises n'ont pas de caractère réglementaire, cependant, en cas de dépassement caractérisé créant une situation dangereuse, il appartiendra à l'inspecteur du travail de proposer une mise en demeure au titre de l'article 231-5 du Code du Travail. »

La circulaire, DRT n° 93-18 du 12 juillet 1993, a fixé pour l'oxyde d'éthylène :

- une valeur limite d'exposition de 5 ppm (10 mg/m³) (durée d'exposition : 15 min) et
- une valeur moyenne d'exposition de 1 ppm (2 mg/m³), (durée d'exposition : 8 h).

L'instruction technique du 22 août 1980 oblige à installer une alarme sonore qui se déclenche dès que le taux d'oxyde d'éthylène dépasse le seuil de 25 ppm.

La littérature ne fournit pas de données comparatives sur la toxicité du formaldéhyde et de l'oxyde d'éthylène. Le formaldéhyde a l'avantage d'avoir une très forte odeur, alors que l'odeur de l'oxyde d'éthylène est faible, ce qui oblige à utiliser des détecteurs pour déceler sa présence.

L'oxyde d'éthylène a été longtemps utilisé pour la **décontamination d'épices et de plantes**, cet usage dans l'agroalimentaire a été **prohibé** par la directive européenne 79/117/CEE.

Le stérilisateur

La construction des stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène a fait l'objet d'un projet de norme européenne étudié par le GT6 du comité technique 102 du CEN. Ce projet spécifie de manière détaillée (la rédaction d'août 1993, référence **N48** a 89 pages) les **exigences minimales de construction et de performances** applicables aux stérilisateurs employant l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant, que celui-ci soit pur ou mélangé à d'autres gaz. Ce projet précise les conditions d'emploi pour que le procédé puisse être utilisé pour stériliser les dispositifs médicaux.

Il est écrit dans le premier paragraphe de ce projet, qui a pour titre Domaine d'application que : « la présente norme est applicable :

a) si elle est stipulée dans le contrat de fourniture d'un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène,

b) si un fabricant de stérilisateurs se prévaut de la conformité à cette norme dans le cadre de la fourniture d'un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène.

La présente norme n'est pas destinée à servir de liste de pointage pour la vérification de l'aptitude à l'emploi d'un stérilisateur à oxyde d'éthylène existant lors de l'évaluation de sa conformité à l'EN 550 ».

Cette norme a pour objet la « validation et le contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène ».

Les conditions relatives à la sécurité de l'opérateur sont traitées dans les parties 1 et 2-042 de la CEI 1010 (CEI/TC 62/GT 7) dont la deuxième partie est, à la date de cette édition, encore en cours de préparation.

En sus des exigences minimales de construction et de performance, ce projet de norme contient **7 annexes normatives** énumérées ci-dessous :

Essai thermique de la chambre

Cet essai traite de l'homogénéité de la température dans le stérilisateur.

Essai d'étanchéité au gaz de la chambre

L'essai est pratiqué sous vide et sous pression pour démontrer que le débit de fuite est inférieur à 0,1 kPa/min.

Essai de type de performances biologiques

Les exigences du contrôle de routine sont, elles, décrites dans la norme EN 550.

Le dispositif d'épreuve du procédé

Ce dispositif est un tube enroulé de diamètre intérieur 3 mm de longueur 4,55 m enroulé en hélice sur un diamètre de 115 mm et au fond duquel est placé la capsule d'essai.

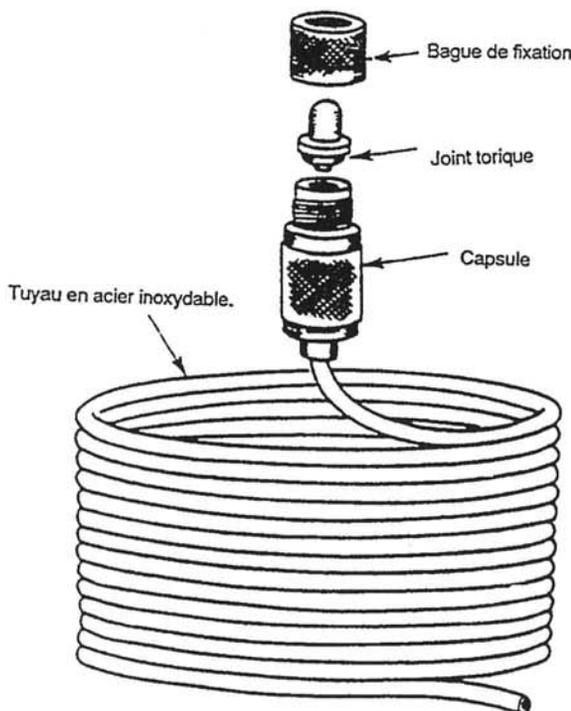


Figure 1 : Dispositif Helix – réf. EN 550.

Essai de la qualité de la vapeur d'eau

Cet essai porte sur la siccité, sur la mesure du volume des gaz non condensables, et sur la surchauffe éventuelle de la vapeur utilisée pour le préconditionnement ou le conditionnement de la charge avant une exposition à l'action de l'oxyde d'éthylène.

Essai de puissance acoustique

Cet essai est pratiqué pour vérifier que le stérilisateur ne dépasse pas les niveaux de puissance acoustique pondérés A moyens et maximaux prévus dans la norme ISO 3746.

Pratique de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène

Le conditionnement en température et en humidité

L'humidité relative a un effet important sur l'effet létal non seulement parce que l'eau est nécessaire à la réaction d'alkylation en permettant l'ouverture de la liaison cyclique, mais aussi parce qu'elle facilite la pénétration de l'oxyde d'éthylène au travers de films d'emballage polaires.

Dans certains stérilisateur hospitaliers, dans lesquels l'humidification est pratiquée par injection de vapeur d'eau, la condensation de la vapeur sur la charge élève la température de celle-ci, ce qui a pour effet secondaire d'atteindre plus rapidement la température de traitement.

Dans l'industrie pharmaceutique le préconditionnement est pratiqué de façon systématique, en général dans des enceintes auxiliaires pour ne pas immobiliser le stérilisateur, car la durée du préconditionnement est pratiquement toujours plus longue que celle du cycle de stérilisation.

La norme EN 550, traitant de tous les procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, en usage à l'hôpital ou dans l'industrie, n'oblige pas à effectuer un traitement de préconditionnement, bien que celui-ci soit fortement recommandé. Si le préconditionnement est pratiqué, celui-ci doit être effectué au plus près du stérilisateur.

La charge préconditionnée doit être introduite sans délai dans le stérilisateur.

Le préconditionnement est en général une opération de longue durée à cause de l'inertie importante des charges de grand volume. Par exemple, il peut s'écouler de dix à vingt heures pour que la température « à cœur » d'une charge de cellulose de 25 m³ passe de 20 à 50 °C.

Le taux optimal d'humidité dépend du produit devant être stérilisé ; il est le plus souvent compris entre 30 et 50 %. Il ne faut pas perdre de vue qu'un produit préconditionné peut perdre son humidité pendant la première phase de vide du cycle de stérilisation, ce qui oblige le plus souvent à une réhumidification au début du cycle.

Dans certains stérilisateurs on recherche un taux d'humidité relative assez élevé (60 à 80 %) afin de produire un taux au moins égal à 35 % sur le site microbien d'inactivation.

Que l'humidification soit pratiquée au cours du préconditionnement hors du stérilisateur ou dans le stérilisateur, celle-ci doit être obligatoirement effectuée par injection de vapeur d'eau, à l'exclusion de toute autre méthode.

Les capteurs utilisés pour mesurer l'humidité relative sont tous altérés par l'oxyde d'éthylène, par conséquent, s'ils sont situés dans le stérilisateur, ils doivent être périodiquement régénérés, à moins qu'ils ne soient soustraits par un dispositif approprié à l'action de l'oxyde d'éthylène.

Assez fréquemment l'opération de préconditionnement ne fait pas partie des habitudes hospitalières, pourtant, elle permettrait de raccourcir de trois à quatre fois le temps d'exposition au gaz, ce qui diminuerait très sensiblement la quantité d'oxyde d'éthylène absorbé et raccourcirait d'autant la durée de la désorption.

La mesure de la concentration en oxyde d'éthylène

La norme EN 550 précise que la concentration en oxyde d'éthylène peut être déterminée, **indépendamment de l'augmentation de pression** au moins à partir d'un des facteurs suivants :

- poids de l'agent stérilisant utilisé,
- volume de l'agent stérilisant utilisé,
- analyse directe de l'atmosphère de la chambre.

Cette dernière méthode n'est pratiquée que dans l'industrie. Elle utilise soit la chromatographie en phase gazeuse (avec prélèvement d'échantillons) soit la spectrométrie infra-rouge (de façon continue ou séquentielle).

Ainsi la corrélation entre augmentation de pression et concentration en oxyde d'éthylène est rendue obligatoire.

La concentration usuelle en oxyde d'éthylène est comprise entre 300 mg/l et 1 000 mg/l.

Dans l'industrie, pour des raisons économiques évoquées au chapitre 19, elle est souvent voisine de 500 mg/l, alors qu'à l'hôpital on préfère par sécurité utiliser des concentrations comprises entre 800 et 1 000 mg/l.

Sous prétexte d'observer une plus grande marge de sécurité, les stérilisateurs hospitaliers sont quelquefois utilisés à des concentrations d'oxyde d'éthylène exagérées (plus de 1 000 mg/l), pendant des temps excessivement longs (supérieurs à 12 heures), alors que d'autres paramètres importants, tels que l'humidité relative, sont souvent négligés, ce qui, malgré ces concentrations élevées, peut entraîner des stérilisations insuffisantes, plus particulièrement en hiver, lorsque l'air froid contient peu de vapeur d'eau.

**TABLEAU II
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES
DES FORMES D'OXYDE D'ÉTHYLÈNE
COMMERCIALISÉES EN FRANCE¹**

Propriétés	OE/Fréon 12/88	OE/CO ₂ 10/90	OE pur
Oxyde d'éthylène pourcentage en poids	12	10	100
pourcentage en volume	27,3	10	100
Fréon 12 pourcentage en poids	88	-	-
pourcentage en volume de gaz	72,7	-	-
Pression de vapeur à 21 °C (bar)	4,2	52,7	3,5

Ce tableau a pour principal intérêt d'attirer l'attention sur le fait que les proportions des formes commerciales non inflammables de l'oxyde d'éthylène (les 2 premières) sont **des proportions en poids et non en volume**. La concentration moléculaire dans le mélange OE/fréon 12/88 est beaucoup plus élevée que dans le mélange OE/CO₂ 10/90, précisément : 2,7 fois plus élevée.

A chaque valeur de la pression correspond, pour une température déterminée, une certaine concentration. Ceci est représenté sur le réseau d'isothermes relatifs aux deux mélanges commerciaux habituels (OE + CO₂ et OE + fréon 12) (voir figure 2).

Cette abaque permet à l'utilisateur d'un stérilisateur utilisant le mélange OE/fréon 12 et qui voudrait remplacer ce gaz par le mélange OE, 10 %/CO₂, 90 % de déterminer la nouvelle pression d'utilisation pour conserver, à température constante, le même effet stérilisant.

A température constante, pour obtenir le même effet stérilisant, la durée d'exposition à l'oxyde d'éthylène est **inversement proportionnelle** à la

¹ - Depuis le protocole de Montréal (1987) limitant l'usage des CFC, le mélange OE/Fréon est de moins en moins utilisé. Depuis le 1/1/1996, il n'est plus commercialisé par la société Air Liquide.

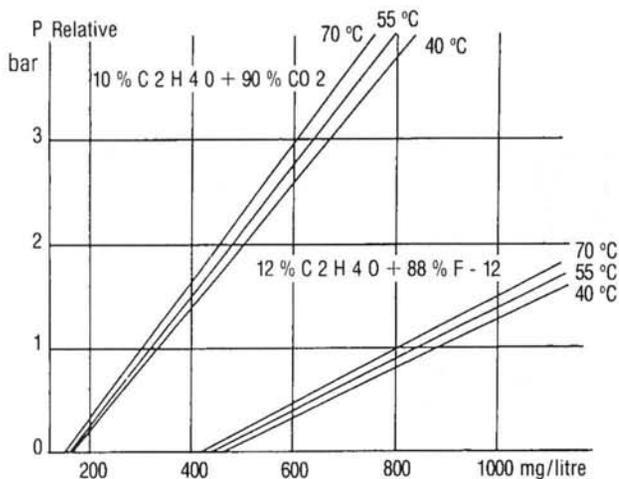


Figure 2 : Abaque : Pression, Concentration, Température pour les deux mélanges commercialisés d'oxyde d'éthylène.

concentration en oxyde d'éthylène. Par exemple si à la température choisie, pour une concentration en oxyde d'éthylène de 1 000 mg/l, on observait une durée de contact de 2 heures, cette durée devra être allongée à 4 heures si la concentration en oxyde d'éthylène était diminuée de moitié. Si cette durée était jugée excessive, la réduire ne pourrait être obtenu que par un accroissement de la température (cf. chapitre 5, « Généralisation de la notion de valeur stérilisatrice au stérilisateur à l'oxyde d'éthylène », pages 83 et 84).

La qualification opérationnelle microbiologique

Pour la détermination de la létalité du cycle, la norme EN 550 ne laisse le choix qu'entre deux méthodes :

- La construction de la **courbe de survie**, en utilisant le dénombrement direct des survivants. Cette courbe doit comporter **au moins cinq points** avec des temps croissants d'exposition à l'oxyde d'éthylène, tous les autres paramètres du procédé, sauf le temps, demeurant constants.
- La méthode de la **fraction négative** dite également détermination du **nombre le plus probable** (EN 866-1). Dans cette méthode les indicateurs de stérilisation doivent, comme dans l'autre méthode, être soumis à des temps croissants d'exposition à l'oxyde d'éthylène, tous les autres paramètres du procédé, sauf le temps, demeurant constants.

L'essai est conduit avec un minimum de **sept** temps d'exposition choisis de façon telle que :

- tous les essais montrent une prolifération au terme du premier temps d'exposition,
- une fraction des essais montre une prolifération au terme de quatre temps d'exposition croissants (région quantale),
- les essais ne montrent aucune prolifération après au moins deux temps d'exposition croissants.

Cette méthode est celle retenue dans l'annexe A, normative, pour le calcul la valeur de D, décrite par I.J Plug et R.G Holcomb.

Ces deux méthodes sont décrites plus en détail dans le chapitre 13.

La norme EN 550 comporte une annexe B qui, elle, n'est pas normative mais seulement informative. Cette annexe décrit une troisième méthode dite du **demi-cycle**.

Elle consiste à rechercher le **temps minimum** d'exposition afin qu'il n'y ait **aucun survivant** et à pratiquer en routine des cycles avec une durée d'exposition à l'oxyde d'éthylène **double** de ce temps minimum. Cette méthode qui ne peut donc servir à la qualification opérationnelle microbiologique, est très utilisée en routine.

Le déroulement du cycle de stérilisation

Trois exemples de cycles de stérilisation, propres à trois constructeurs équipant les hôpitaux français, sont représentés ci-après.

Quel que soit le constructeur du stérilisateur, et le cycle de stérilisation proposé, celui-ci **doit** comprendre les phases successives suivantes :

- évacuation de l'air
- conditionnement (le cas échéant)
- injection de l'agent stérilisant
- maintien des conditions spécifiées pendant le temps d'exposition
- évacuation de l'agent stérilisant
- rinçage (le cas échéant)
- admission d'air jusqu'à la pression atmosphérique.

La libération paramétrique

Dans l'annexe B (informative) de la norme EN 550, il est écrit :

« La libération paramétrique est une déclaration du caractère satisfaisant de la stérilisation, fondée sur la mesure et l'évaluation des para-

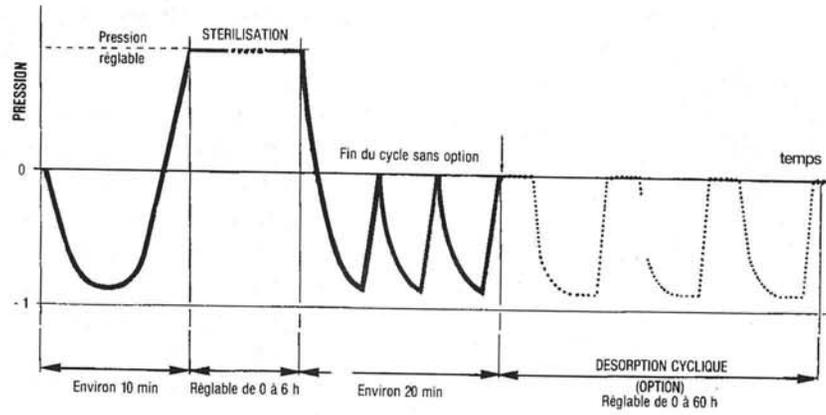


Figure 3 : Cycle de stérilisation par l'oxyde d'éthylène dilué, sous pression – Société LEQUEUX.

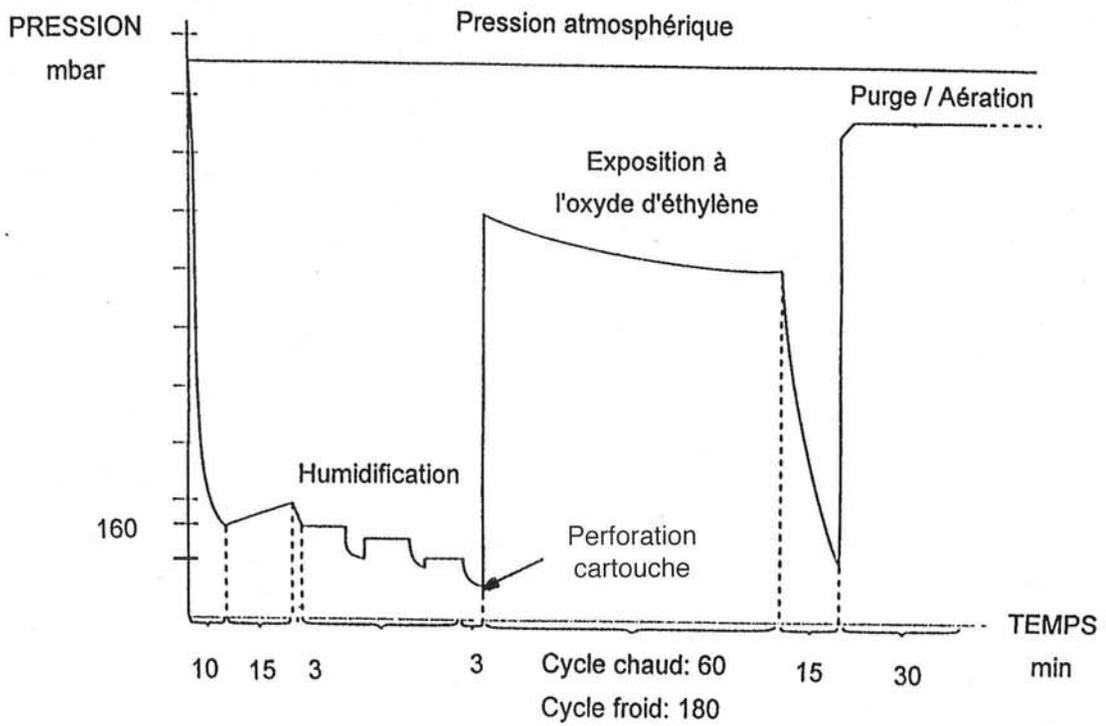


Figure 4 : Cycle de stérilisation par l'oxyde d'éthylène – Société 3M

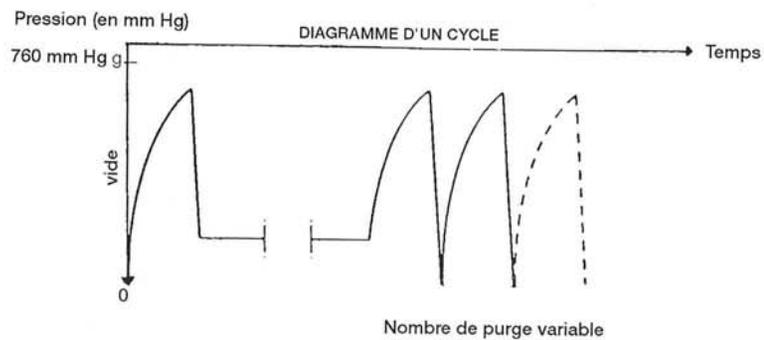


Figure 5 : Cycle de stérilisation par l'oxyde d'éthylène pur – Société MALLET.

mètres physiques, plutôt que sur les résultats d'essais sur échantillons de produit ou indicateurs biologiques... Dans le cas d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène, un nombre important de facteurs influencent l'inactivation microbienne.

En raison des relations complexes existant entre ces nombreux facteurs, l'utilisation d'un système de libération paramétrique pour les stérilisations à l'oxyde d'éthylène demande en pratique une excellente maîtrise du procédé et des connaissances plus importantes des paramètres de stérilisation. En outre, cette méthode n'est envisageable que lorsque les charges de stérilisation validées et les plans de chargement sont clairement définis et peuvent être considérés comme des paramètres du procédé de stérilisation. »

Ce qui précède n'interdit pas la libération paramétrique, pratique courante dans l'industrie, mais en définit les exigences.

Compte-tenu de la complexité de la méthode, la norme EN 550 **exige** que « la responsabilité de l'entretien des appareils, de la validation, du contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et de la libération du produit soit confiée à un **personnel qualifié** », ce qui signifie ayant reçu une formation appropriée, et de compétence reconnue.

La circulaire ministérielle du 7 décembre 1979, relative à l'utilisation de stérilisateur à l'oxyde d'éthylène à l'hôpital, précise que seule une unité centrale de stérilisation spécialement équipée et servie par du personnel qualifié est habilitée à effectuer la stérilisation par l'oxyde d'éthylène.

La désorption de l'oxyde d'éthylène

A cause de sa toxicité, l'oxyde d'éthylène doit être soigneusement désorbé. La désorption est un phénomène de diffusion, gouverné par les lois qui le régissent (loi de Fick).

Comme pour la stérilisation, la cinétique de la désorption est liée à l'agitation thermique, ce qui veut dire que tout accroissement de la température communique au phénomène de désorption une accélération, laquelle est importante comme le montrent les courbes de la page 132. Il convient donc de toujours pro-

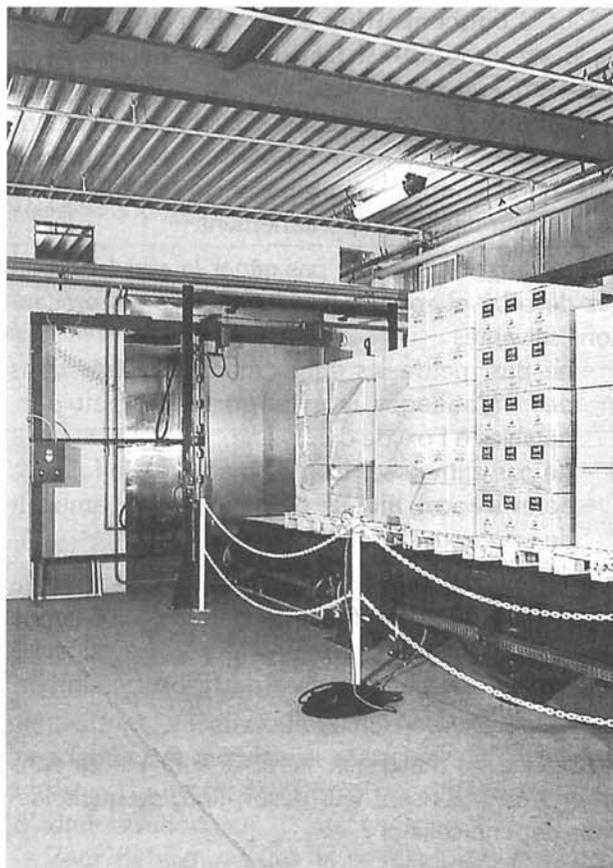


Figure 6 : Stérilisateur industriel à oxyde d'éthylène (document LEQUEUX).

céder à la désorption de l'oxyde d'éthylène à la température la plus élevée possible compatible avec la conservation des qualités des matériaux traités. En général, on ne dépasse pas 60 °C, température que supportent, sans inconvénient, tous les matériaux couramment utilisés à l'hôpital. Si la moins grande thermosensibilité du produit ne s'y oppose pas, rien n'empêcherait de stériliser et de désorber à une température plus élevée, 70 °C, par exemple.

Certains matériaux, les PVC par exemple, se comportent comme de véritables éponges vis-à-vis de l'oxyde d'éthylène (prise de poids supérieure à 2 %), et ils peuvent être considérés comme stériles bien avant d'être saturés.

Plus la durée de la stérilisation sera longue, plus le taux de rétention de l'oxyde d'éthylène sera élevé, et plus le temps de désorption devra être allongé.

Plus la **concentration** en oxyde d'éthylène, lors de la stérilisation, est **importante**, plus **longue** devra être la durée de désorption.

Quand on ne dispose pas d'étuve spécialement conçue à cet effet, la méthode de désorption la plus simple consiste à entreposer les matériaux afin de les laisser désorber spontanément.

Il est important de ne pas gêner la circulation du gaz désorbé et, pour cela, de prendre les précautions suivantes :

- ne pas mettre les équipements stérilisés dans des emballages trop importants, peu perméables à l'oxyde d'éthylène,
- ne pas entreposer trop de matériel à la fois,
- aérer le local, afin de permettre à l'air ambiant de se renouveler constamment.

L'utilisation de chambre-étuve conçue pour la désorption (renouvellement de l'air au moins égal à 20 volumes/heure) permet, grâce à l'élévation de la température, de raccourcir de façon très importante la durée de la désorption.

Lorsque les matériaux stérilisés sont placés dans un endroit favorisant leur désorption, de quels facteurs dépend celle-ci ?

On peut distinguer :

- les facteurs dus au matériau lui-même, principalement sa composition chimique,
- les facteurs ne dépendant pas du matériau, principalement le temps et la température.

Le tableau III, répertorie des caractéristiques de désorption spontanée, à **température ambiante**, pour quelques matériaux courants.

De tous les paramètres physiques, c'est la température qui joue le plus grand rôle.

La désorption est facilitée par l'évacuation au fur et à mesure de l'oxyde d'éthylène désorbé, soit par ventilation (dans les étuves de désorption), soit par des opérations de vide répétées réalisées en fin de cycle, dans la chambre elle-même.

L'accélération de la désorption est **souhaitable** pour les matériaux de type PVC que l'on veut utiliser rapidement. Elle est **nécessaire** pour les silicones et le caoutchouc naturel afin de franchir le palier horizontal, lorsque celui-ci est supérieur à 2 ppm.

Le raccourcissement du temps de désorption, par le seul paramètre température, est représenté sur des abaques de température (ambiante à 55 °C) pour quelques matériaux courants : PVC 60 %, polyéthylène (PE), silicone, caoutchouc naturel. (Voir figure 7.)

Les courbes de désorption, représentées sur la figure 7, sont tracées en coordonnées semi-logarithmiques. Toutes ces courbes répondent à l'équation générale :

$$y = y_0 e^{-at} + k$$

dans laquelle :

y est le taux de rétention à l'instant t

y_0 est l'ordonnée à l'origine obtenue par extrapolation

a est le facteur de vitesse de désorption

k est le taux du palier résiduel lorsque celui-ci existe (par ex. : silicone naturel).

Les résultats expérimentaux, obtenus au cours d'une étude effectuée sous la direction de l'auteur, qui ont servi à la construction de ces abaques sont résumés dans le tableau IV.

Y. Arnaud, Directeur Général de la société VYGON, a fait une présentation synthétique de la désorption à température ambiante de l'oxyde d'éthylène hors de nombreux matériaux. Ses résultats sont illustrés dans les deux figures 8 et 9.

Les polymères y ont été regroupés en deux groupes comportant chacun deux familles :

- Le premier groupe absorbe beaucoup d'éthylène. Dans la première famille comportant l'acétate de cellulose, le butadiène-styrène (B.S.), l'acrylonitrile butadiène-styrène (A.B.S.), le terluran (SAN-élastomère), les polyacétals, les polycarbonates, et le PVC non plastifié, sont regroupés des produits désorbant lentement. Dans la deuxième famille comportant les polyuréthanes, le PVC plastifié, et le polypropylène, sont regroupés les produits désorbant rapidement.
- Le deuxième groupe absorbe peu d'oxyde d'éthylène. Dans la première famille, comportant les polyamides, ces produits désorbent lentement. Dans la deuxième famille comportant les polyéthylènes, l'éthylène-vinylacétate, les résines fluorocarbonées (PTFE), le latex, les silicones, qui désorbent rapidement.

Taux maximal admissible pour les résidus de stérilisation

Les premières études systématiques sur la toxicité de l'oxyde d'éthylène ont été entreprises au début des années 70, c'est-à-dire environ une

TABLEAU III
QUELQUES CARACTÉRISTIQUES DE DÉSORPTION SPONTANÉE
À TEMPÉRATURE AMBIANTE

Matériau	PVC	PE	Silicone	Caoutchouc
Taux initial	important	assez faible	faible	important
Vitesse de désorption	faible	grande	faible	faible
Temps pour atteindre 2 ppm	5 à 12 jours	moins de 2 jours		
Palier résiduel			3 ppm	4 ppm

dizaine d'années après la mise en service des premiers stérilisateurs.

Très rapidement, pour assurer la sécurité des patients, la IX^e édition de la *Pharmacopée Française*, aujourd'hui abrogée, fixa à 2 ppm le taux résiduel maximal en oxyde d'éthylène. Cette valeur n'a pas été reprise dans la X^e édition.

Ces vingt dernières années, de très nombreuses études toxicologiques ont été pratiquées sur des animaux de laboratoire.

Les taux limites ont été établis par extrapolation à l'homme des données recueillies chez l'animal en tenant compte d'un facteur de sécurité variant de 250 ou de 1 000 selon les cas d'utilisation.

Il convient de noter que le projet de norme européenne prEN 30 993-7 n'introduit pas de distinction entre les dispositifs médicaux selon la voie d'administration (orale, parentérale et même par inhalation), en effet, l'oxyde d'éthylène gagnant rapidement la circulation sanguine, il n'a pas été observé de différence entre ces différentes voies d'administration.

Pour déterminer les taux résiduels, la norme mentionne deux méthodes d'extraction : l'extraction avec simulation d'utilisation et l'extraction exhaustive. C'est **l'extraction aqueuse avec simulation d'utilisation** qui a été retenue comme méthode de référence.

TABLEAU IV
TABLEAU RÉCAPITULATIF DES TEMPS DE DÉSORPTION EN FONCTION
DE LA TEMPÉRATURE POUR QUELQUES MATÉRIAUX COURANTS

Matériau		PVC 40 %	PVC 60 %	PE	Silicone	Caoutchouc naturel
y ₀ en ppm		800	1050	185	50	900
Température ambiante	t ₂ [*] k	4,5 j	6 j	21 j	3 ppm	4 ppm
25 °C	t ₂ k	3,5 j	4,5 j	18 h	0,5 ppm	0,7 ppm
35 °C	t ₂ k	2 j	2,5 j	11 h	39 h 0,5 ppm	43 h 0,7 ppm
45 °C	t ₂	26 h	34 h	7 h	24 h	24 h
55 °C	t ₂	16 h	22 h	5 h	18 h	16 h

* t₂ : temps nécessaire pour franchir le seuil de 2 ppm.

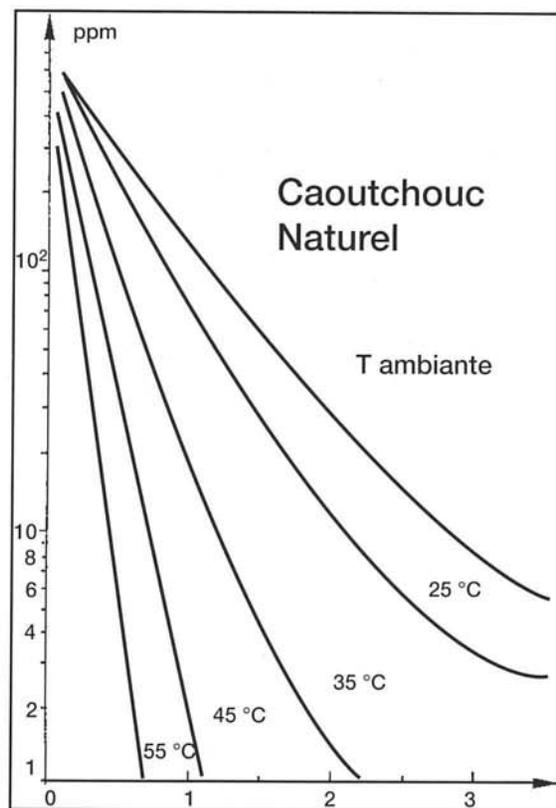
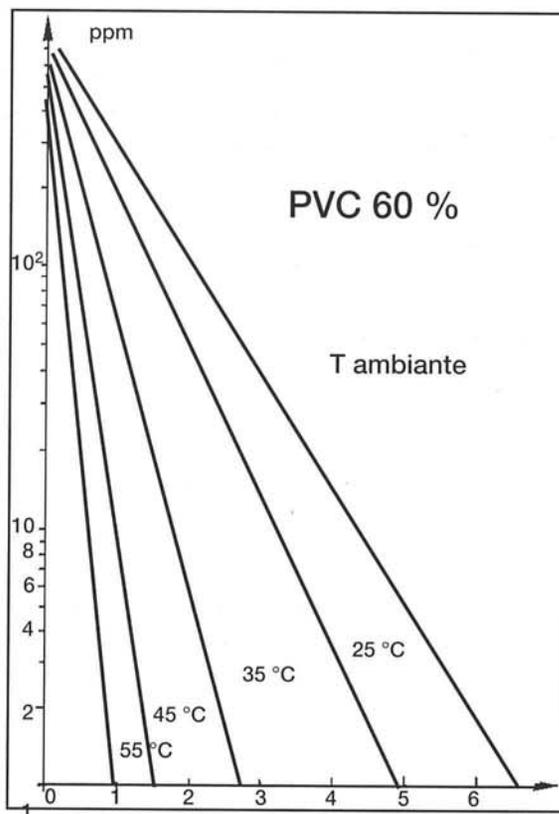
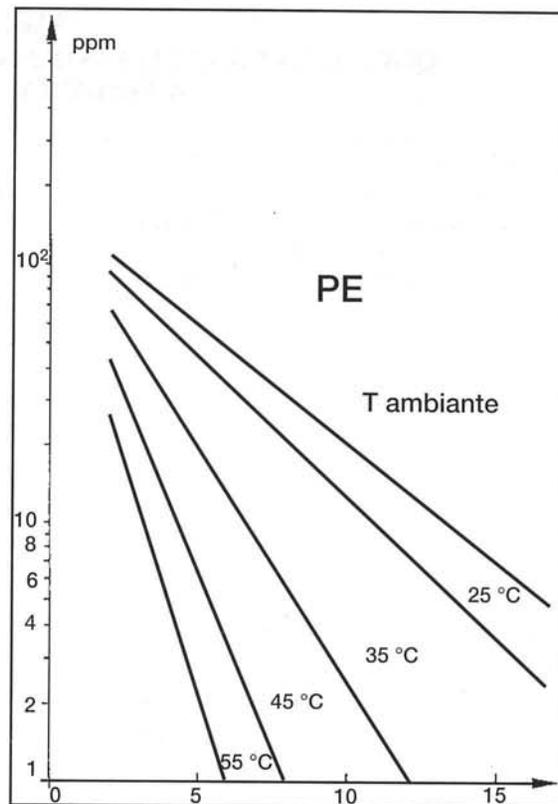
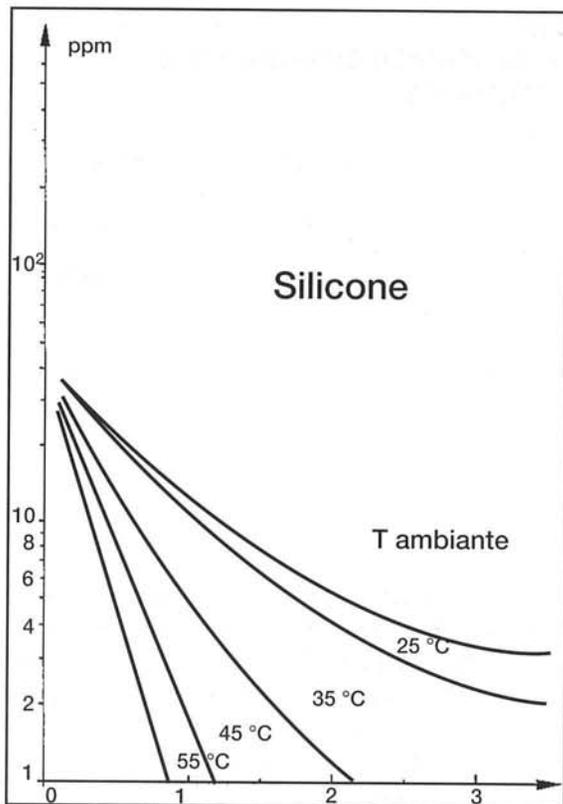


Figure 7 : Courbes de désorption en fonction de la température pour quelques matériaux courants.

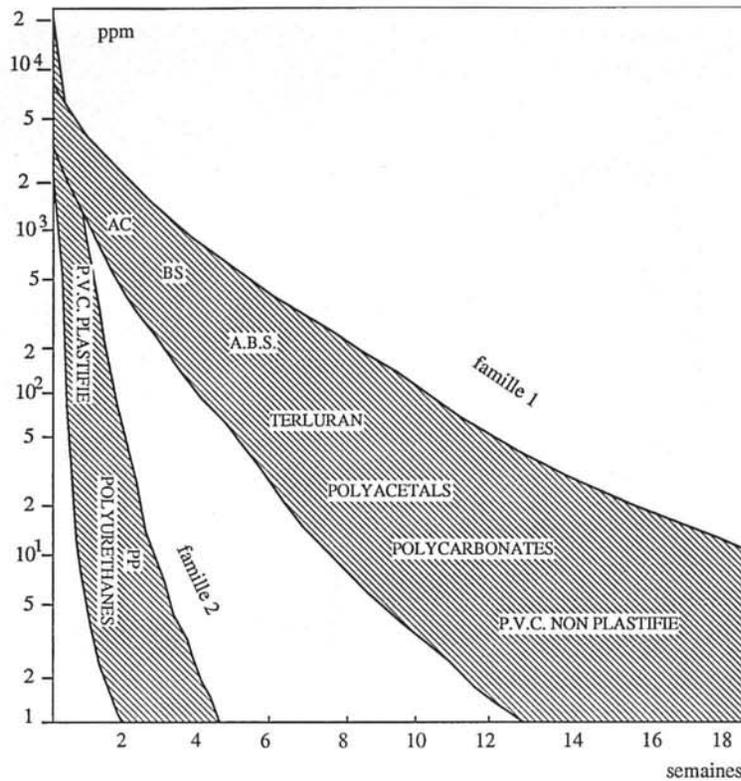


Figure 8 : Courbes de désorption à température constante de l'oxyde d'éthylène de divers polymères de synthèse fixant fortement ce gaz > 2000 ppm (document VYGON).

Représentation semi-logarithmique : concentration en ppm, temps en semaines après la stérilisation.

Famille 1 - A.C. : acétate de cellulose ; B.S. : butadiène-styrène ; A.B.S. acrylonitrile butadiène styrène ; Terluran (SAN-élastomère) ; polyacétals (Hostaform, Delrin) ; polycarbonates (Lextran) ; PVC non plastifié.
 Famille 2 - PVC plastifié ; PP : polypropylène ; polyuréthanes.

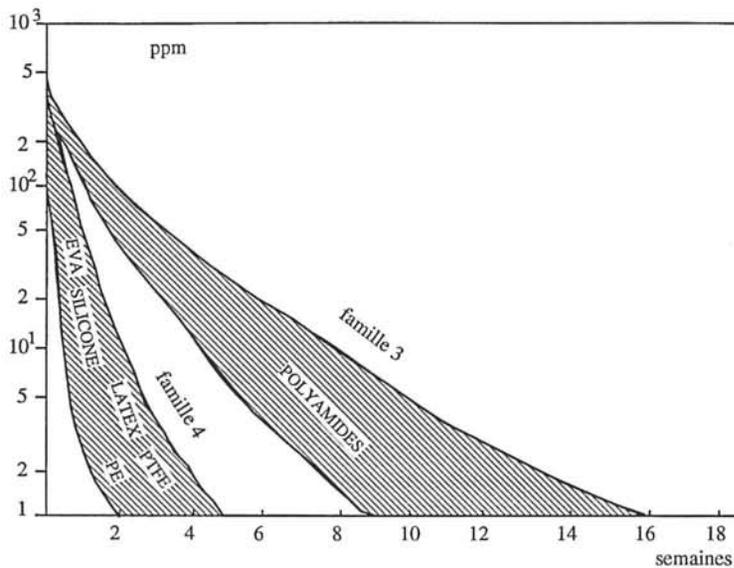


Figure 9 : Courbes de désorption à température constante de l'oxyde d'éthylène de divers polymères de synthèse fixant faiblement ce gaz < 500 ppm (document VYGON).

Représentation semi-logarithmique : concentration en ppm, temps en semaines après stérilisation.

Famille 3 - polyamide (Orgamide, Rilsan, Akulon...).

Famille 4 - polyéthylènes (haute et basse densité Lupolen...), Éthylène-vinylacétate, résines fluorocarbonées, (PTFE, FEP, Téflon) ; latex ; silicones.

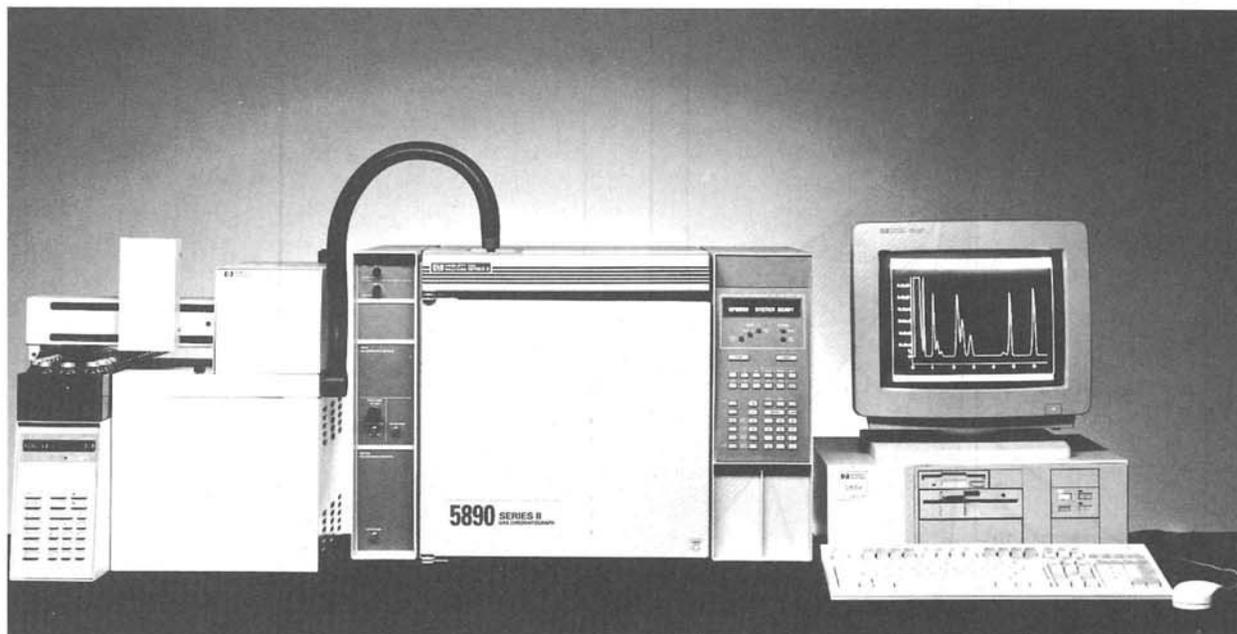


Figure 10 : Chromatographe en phase gazeuse.

Plusieurs méthodes d'analyse quantitative des résidus sont mentionnées dans les annexes A et B, qui sont normatives. Celles-ci décrivent en particulier les conditions de mise en œuvre, et les résultats obtenus par la chromatographie en phase gazeuse.

Concernant les emballages, l'annexe C, qui elle est informative, mentionne que les matériaux constituant les emballages varient énormément dans leur capacité à laisser pénétrer et dissiper les résidus d'oxyde d'éthylène gazeux et les autres résidus éventuels. La densité de conditionnement et la densité du conteneur de livraison constituent d'autres sources de variabilité.

Cette norme a été établie en appliquant les méthodes proposées par l'Association des Fabricants de Produits Pharmaceutiques des États-Unis (PMA : *Pharmaceutical Manufacturer's Association*). Son application ne présente pas de difficulté particulière pour les industriels fabricants de dispositifs médicaux, par contre, son application à l'hôpital sera sans aucun doute plus difficile.

Ne concernant que les objets entrant en contact avec l'organisme, elle n'est pas exhaustive et il est vraisemblable que d'autres textes la compléteront notamment sur les matières premières, les récipients, ou les dispositifs de diagnostic *in vitro*.

Lors de l'évaluation de la toxicité potentielle de l'oxyde d'éthylène, il convient de prendre en considération l'éventualité d'une utilisation simultanée de plus d'un dispositif médical, ainsi que l'utilisation des dispositifs médicaux chez les **nouveaux-nés**.

Les limites admissibles pour l'éthylène chlorhydrate, qui ne doivent être évaluées que si celui-ci s'est révélé présent dans le dispositif médical, ont été étudiées en même temps.

En ce qui concerne l'éthylène glycol, il n'est pas nécessaire de recourir à des limites maximums admissibles des taux de résidus, car, lorsque l'on contrôle les résidus d'oxyde d'éthylène avec les limites spécifiées ci-après, il s'avère improbable qu'une quantité biologiquement significative d'éthylène glycol soit retrouvée sur le dispositif médical.

Une harmonisation de la législation européenne est devenue nécessaire à cause de la mise en vigueur depuis le 1^{er} janvier 1995 de la directive européenne n° 93/42 sur les dispositifs médicaux dont l'application sera obligatoire au plus tard le 14 juin 1998.

En vue d'une harmonisation mondiale, et afin de ne pas dupliquer les travaux entre le CEN, organisme européen, et l'ISO, organisme mondial, des accords ont été passés à Vienne en juin 1991.

C'est pourquoi la norme européenne pr EN 30993-7 reprend sans modification le contenu de la norme ISO 10 993-7, laquelle fût élaborée dans le cadre du TC 194/WG II de l'ISO, et votée le 14 juillet 1993.

L'approche des experts fût complètement différente de l'approche française dans les années 1970-1980, la norme ne fixant pas une teneur résiduelle maximale pour tous les objets (2 ppm), mais la quantité maximale délivrée au patient en fonction de la **durée de contact cumulée** de celui-ci avec l'objet contenant l'oxyde d'éthylène résiduel.

Les dispositifs médicaux ont été répartis en trois classes selon cette durée de contact :

- **l'exposition limitée** : lorsque la durée de contact **est inférieure à 24 heures**,
- **l'exposition prolongée** : lorsque la durée de contact **cumulée est comprise entre 24 heures et 30 jours**,
- **le contact permanent** : lorsque celui-ci **dépasse 30 jours**, c'est-à-dire de 30 jours à la vie entière.

Les valeurs limites ainsi que les remarques qui font suite sont extraites de la norme ISO 10 993-7.

Les doses maximales d'oxyde d'éthylène et d'éthylène chlorhydrate délivrées au patient récapitulées dans le tableau V ont servi de base aux **doses moyennes journalières maximales** répertoriées dans le tableau VI. Les estimations concernant les risques de cancer propres à l'oxyde d'éthylène correspondent à une augmentation du risque de cancer de 1 pour 10 000. Ce taux de risque est considéré comme acceptable partiellement en raison des bénéfices apportés par la stérilité des dispositifs médicaux dans la prévention des infections iatrogènes.

TABLEAU V
DOSES MAXIMALES DE RÉSIDUS DÉLIVRÉES AU PATIENT
SELON LA DURÉE DE CONTACT

DOSE MAXIMALE RÉSIDU	VIE ENTIÈRE	MENSUELLE	QUOTIDIENNE
OXYDE D'ÉTHYLÈNE	2,5 g	60 mg/mois	20 mg/jour
ÉTHYLÈNE CHLORHYDRINE	50 g	60 mg/mois	12 mg/jour

TABLEAU VI
LIMITES DES DOSES RÉSIDUELLES JOURNALIÈRES ACCEPTABLES,
DÉLIVRÉES AU PATIENT SELON LA DURÉE DE CONTACT

DURÉE D'EXPOSITION RÉSIDU	CONTACT PERMANENT temps > 30 jours	EXPOSITION PROLONGÉE 24 h < temps < 30 jours	EXPOSITION LIMITÉE temps < 24 h
OXYDE D'ÉTHYLÈNE	0,1 mg/j (1)	2 mg/j	20 mg/j (2)(3)
ÉTHYLÈNE CHLORHYDRINE	2 mg/j	2 mg/j	12 mg/j

Remarques

- 1 Les résidus d'oxyde d'éthylène présents dans les dispositifs intraoculaires ne doivent pas dépasser 0,5 mg/dispositif.
- 2 Pour les oxygénateurs de sang et les séparateurs de cellules du sang, la dose maximale admissible d'oxyde d'éthylène est portée à 60 mg pour une période d'utilisation de 24 heures.
- 3 Pour les appareils de dialyse extracorporelle, la dose maximale de 2,5 g pour une vie peut être

dépassée pour autant que la dose maximale mensuelle de 60 mg, et la dose maximale journalière de 20 mg ne sont pas dépassées. Ces dépassements sont autorisés parce que le risque accru de cancer (de 1 ‰ à 1 ‰) est largement compensé par le profit tiré de l'utilisation de l'appareil de dialyse.

La réglementation qui entrera en vigueur en même temps que l'adoption du projet de norme pr EN 30993-7 est en réalité moins sévère que le taux résiduel qui avait été fixé par la IX^e édition de la *Pharmacopée Française* abrogée en 1991. Par

conséquent, pour les hôpitaux qui utilisent la stérilisation à l'oxyde d'éthylène en conservant leurs pratiques actuelles de désorption et de contrôle de celle-ci jusqu'à 2 ppm on devrait calculer que dans la majorité des cas cette teneur conduit à un résidu inférieur aux teneurs imposées par cette nouvelle norme.

Puisque la restérilisation est encore parfois pratiquée dans certains hôpitaux, il convient de rappeler ici la Circulaire n° 51, cosignée par la Direction Générale de la Santé et par la Direction des Hôpitaux, datée du 29 décembre 1994. Cette Circulaire confirme, en la renforçant, la précédente Circulaire n° 669 du 14 avril 1986 relative à **l'interdiction de restériliser les dispositifs médicaux dits à « usage unique »** ceci en raison :

- des risques liés aux dispositifs eux-mêmes (structure des polymères, configuration complexe de certains dispositifs...),
- des risques liés à l'utilisation clinique (contamination importante et difficilement réversible),
- des risques liés au recyclage (formation de produits toxiques).

LA STÉRILISATION PAR LE FORMALDÉHYDE

L'action bactéricide du formaldéhyde a été signalé pour la première fois par A. Trillat en mai 1892. Quelques mois plus tard A. Trillat et J. Berlioz confirmeront leurs premières observations et mentionneront la toxicité par inhalation du gaz. En 1939 G. Nordgren montrera que la plupart des bactéries sont détruites par une exposition de 20 à 30 minutes dans une atmosphère contenant 1 mg de formaldéhyde par litre d'air.

Propriétés physiques

Le formaldéhyde, monomère gazeux, est un gaz incolore, inflammable dans l'air pour des concentrations comprises entre 1,3 % et 73 %. Comme l'oxyde d'éthylène son inflammation présente inévitablement un caractère explosif. Toutefois la faible concentration maximale du monomère, dans les stérilisateurs, inférieure à 6 mg/l, atténue ce danger potentiel.

- Température d'ébullition : - 19,5 °C
- Densité par rapport à l'air : 1,04
- Température d'auto-ignition : 430 °C.

Le formaldéhyde a une odeur très irritante, reconnaissable par l'odorat à une concentration de 1 mg/m³. Ce défaut est un avantage appréciable, car cette forte odeur permet de détecter le formaldéhyde, même à l'état de trace, bien avant le seuil d'intolérance, ce qui rend inutile l'emploi de détecteurs coûteux.

L'efficacité de l'aldéhyde formique est obérée essentiellement par la réaction de polymérisation. Cette réaction de l'agent sur lui-même est la réaction chimique la plus caractéristique de l'aldéhyde formique, et elle masque toutes les autres. En effet, dans leurs applications de stérilisation, les agents alkylants interviennent comme des gaz agissant sur des solides.

Tout autre forme condensée, liquide ou solide, ne peut avoir qu'une action limitée à l'interface de contact et donc ne demeure que très partielle.

A côté des multiples formes condensées, seul le monomère HCHO de l'aldéhyde formique est un gaz. Du fait de son instabilité, l'atmosphère gazeuse du monomère évolue sans cesse, ce qui la rend difficile à caractériser et à reproduire.

La figure 11, montre qu'à partir d'une concentration initiale de 6 mg/l, la concentration maximale du monomère gazeux se stabilise après une heure à 25 °C, aux environs de 1,2 mg/l. Cette concentration est d'autant plus faible que l'hygrométrie est plus élevée. Tout le formaldéhyde en excès se repolymérise, soit en phase solide, en particulier sur les points froids, soit en phase liquide, sur toute trace d'eau condensée.

La polymérisation du formaldéhyde conduit à deux groupes distincts celui des polymères anhydres, (CH₂O)_n, appelés polyoxyméthylènes (par ex. : le trioxyméthylène (CH₂O)₃, et celui des polymères hydratés, (CH₂O)_n.H₂O, appelés paraformaldéhydes).

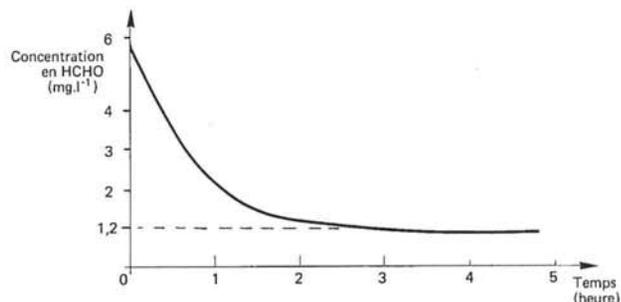


Figure 11 : Évolution dans le temps d'une atmosphère de HCHO monomère gazeux selon P. ISOARD (non publié).

La forme commerciale la plus courante est la solution aqueuse incolore à 35 % qui est couramment désignée sous les noms de «formol» ou de «formaline». Ces dernières contiennent un stabilisant, le méthanol (en proportion de 8 à 15 %), qui empêche la polymérisation de se produire.

Il y a deux façons d'obtenir du monomère gazeux par dépolymérisation soit de sublimer du trioxyméthylène solide, soit d'évaporer la solution commerciale de formol, cette dernière étant la seule utilisée dans les stérilisateur dits «à formol», car elle permet d'obtenir des résultats quantifiables et reproductibles.

Propriétés chimiques

Le formaldéhyde est l'un des corps les plus réactifs de la chimie organique, et sa réaction sur lui-même par polymérisation spontanée masque ses propriétés.

Cette polymérisation spontanée limite son action **à la stérilisation des surfaces.**

Comme les autres principaux gaz utilisés pour la stérilisation : l'oxyde d'éthylène, l'oxyde de propylène, la β -propiolactone, le bromure de méthyle, le formaldéhyde doit son pouvoir stérilisant à la réaction d'**alkylation**, et à l'action réductrice des aldéhydes.

Le formaldéhyde agirait sur les protéines en se fixant sur les fonctions aminées et en donnant, dans un premier temps des dérivés méthylés réversibles sous l'action de composés réducteurs (thiols).



Le deuxième stade de la réaction est irréversible et correspond à la formation de ponts inter- ou intra-moléculaires.

Le formaldéhyde est très corrosif vis-à-vis des métaux et des verres, ce qui empêche le traitement de certaines instrumentations qui seraient rapidement détériorées.

En contre-partie de ses inconvénients, le formaldéhyde a une très grande qualité : il est très bon marché sous ses formes physiques : solide ou liquide, qui sont toutes deux très facilement transportables.

Activité bactéricide du formaldéhyde

Selon certains auteurs, l'activité bactéricide semble la meilleure lorsque l'humidité relative est voisine de 80 %. S'il n'y a pas de source extérieure d'humidité, c'est l'objet lui-même qui apporte sa propre humidité.

Dans la quasi-totalité de ses applications, le mélange bactéricide de vapeur d'eau et d'aldéhyde formique sert à chauffer la charge. De cette façon, il est très difficile de définir des conditions opératoires, puisque la plupart du temps, plusieurs opérations s'effectuent simultanément : le chauffage, l'humidification et l'action chimique bactéricide.

Qu'il soit utilisé pour la désinfection d'un local (chambre de malade, ...) ou dans un stérilisateur, chaque fois que cela est possible, il serait souhaitable d'opérer en deux temps :

- préconditionnement en température et en humidité,
- exposition au gaz bactéricide.

Une chambre d'hôpital préconditionnée à une humidité relative de 80 % et une température de 19 °C, est désinfectée en deux heures après sublimation de trioxyméthylène à la concentration de 4 mg/m³.

Un certain nombre d'appareils utilisés pour cette même application fonctionnent en générant le formaldéhyde gazeux par évaporation de la solution commerciale.

On ne pratique pas que la désinfection des locaux au formaldéhyde. Depuis le début du siècle, on a l'habitude de traiter au formaldéhyde la literie et les vêtements. Cette pratique résulte du décret du 30 août 1967, et de ses annexes ultérieures, interdisant « l'envoi sans désinfection préalable aux blanchisseries publiques ou privées de linges et vêtements contaminés ou souillés ».

Outre les difficultés déjà signalées, l'emploi du formaldéhyde se heurte à des problèmes de rétention qui obligent à effectuer soigneusement la désorption des produits traités dans le stérilisateur, avant ouverture de celui-ci.

Un cycle de stérilisation par le formaldéhyde

Un cycle de traitement par l'aldéhyde formique peut se dérouler de la façon schématisée sur la figure 12.

Prétraitement

Purge de l'air par une pompe à vide et humidification progressive de la charge par injections de vapeurs alternées par des opérations de vide.

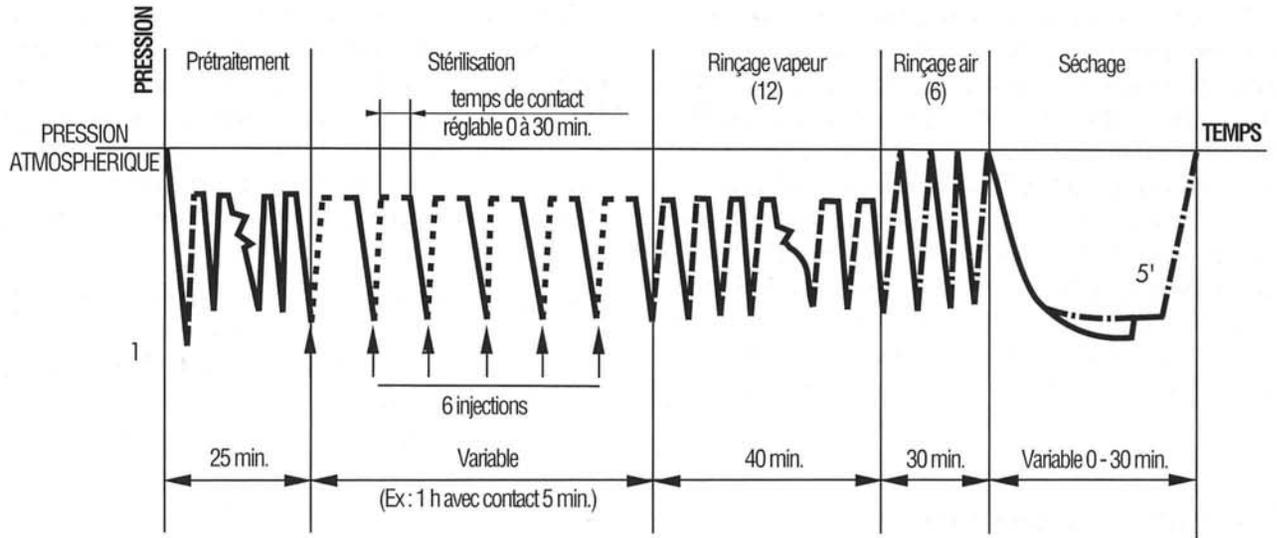


Figure 12 : Exemple de cycle de stérilisation par l'aldéhyde formique.

Cette succession d'injections de vapeur et d'opérations de vide est effectuée dans un triple but :

- Parvenir à la température de traitement réglable de la température ambiante à 80 °C sans risque de dépassement de température qui détériorerait les objets.
- Obtenir une répartition la plus homogène possible de la température, favorisée par le brassage mécanique engendré par les opérations successives de vide.
- Humidifier à un degré proche de la saturation, en limitant le plus possible la présence de condensats.

Stérilisation par injection(s) d'aldéhyde formique

Dans la plupart des appareils utilisés actuellement, cette/ces injection(s) est/sont faite(s) à partir de l'évaporation d'une solution commerciale de formaldéhyde. Très peu d'appareils actuellement sur le marché utilisent la sublimation du trioxyméthylène solide comme source de formaldéhyde monomère gazeux, à cause d'une automatisation et d'une reproductibilité très difficile.

Cette séquence consiste à injecter la vapeur de formaldéhyde une ou plusieurs fois. Les appareils qui réalisent des injections successives mettent à profit le brassage mécanique favorisant la pénétration du gaz. De plus, le renouvellement, à chaque alternance, de l'atmosphère de formaldéhyde permet de maintenir celle-ci à sa plus grande concentration possible en phase gazeuse, et de s'affranchir ainsi, autant que possible, des inconvénients de la polymérisation. Sans ces injections répétées, la concentration du formaldéhyde monomère gazeux décroîtrait en fonction du temps comme le montre la figure 11 de la page 136.

A noter que la pression partielle due au formaldéhyde (environ 1,5 mbar) est de l'ordre du centième de la pression partielle de la vapeur d'eau (200 mbar à 60 °C).

Cette séquence dure de une à plusieurs heures suivant les valeurs fixées aux autres paramètres, notamment, à la température.

Rinçage à la vapeur

La stérilisation terminée, il faut éliminer le formaldéhyde en excès sans qu'il se polymérise, et donc éviter tout refroidissement brutal. Pour cette

raison, on procède fréquemment, comme lors de la séquence 1, en alternant des injections de vapeur et des purges sous vide.

Pendant cette séquence, le formaldéhyde désorbe des objets, cette désorption est favorisée par le maintien de la température.

Rinçages à l'air et séchage

Lorsque l'on estime que la quantité de formaldéhyde contenue dans le stérilisateur est suffisamment faible, on effectue quelques ultimes rinçages à l'air et un vide prolongé de séchage avant le retour final à la pression atmosphérique.

Noter que la totalité de ce cycle est effectuée en dépression :

200 mbar à 60 °C ou 474 mbar à 80 °C

OXYDE D'ÉTHYLÈNE OU FORMALDÉHYDE, QUE CHOISIR ?

Si le choix entre l'aldéhyde formique et l'oxyde d'éthylène ne reposait que sur la comparaison quantitative de leur pouvoir bactéricide, il serait facile de choisir entre les deux. On devine qu'il n'en est pas ainsi. Ces deux agents sont caractérisés par beaucoup d'autres propriétés que leur pouvoir alkylant. Certaines peuvent être appréciées comme des avantages, d'autres comme des inconvénients. Comme la plupart des choix, celui-ci sera effectué par le pharmacien responsable qui prendra sa décision en arbitrant entre avantages et inconvénients, auxquels peuvent s'ajouter éventuellement d'autres contraintes.

**TABLEAU VII
TABLEAU COMPARATIF DES PRINCIPALES PROPRIÉTÉS
DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE ET DE L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE**

	FORMALDÉHYDE	OXYDE D'ÉTHYLÈNE
Action bactéricide	Alkylation	Alkylation
Concentration usuelle du gaz	6 mg/l	400 à 1000 mg/l
Températures usuelles	50 à 80 °C	40 à 60 °C
Humidité relative optimale	80 %	40 à 80 %
Durée du cycle	3 à 4 heures	2 à 6 heures suivant la pression
Inflammabilité	1,3 % à 73 % dans l'air	Gaz pur : 3 à 100 % dans l'air Danger d'explosion Mélanges ininflammables : 10 % O.E. + 90 % CO ₂ 12 % O.E. + 88 % Fréon 12
Toxicité	Valeur limite d'exposition : 2 mg/m ³ Valeur moyenne d'exposition 1 mg/m ³	Valeur limite d'exposition : 10 mg/m ³ Valeur moyenne d'exposition : 2 mg/m ³
Détection	Très forte odeur dès : 1 mg/m ³	Faible odeur éthérée au seuil de toxicité aiguë Détecteur obligatoire
Diffusibilité	Très faible	Très grande
Polymérisation	Réversible à 150 °C	Lente et irréversible
Désorption des résidus	Quasi instantanée (sauf cellulose et latex)	2 à 3 jours à 50 °C
Formes commerciales	Peu coûteuses (formol en solution)	Mélanges ininflammables assez coûteux
Action corrosive	Très grande selon les matériaux	Faible
Conditionnement des objets	Sachets pelables spécifiques	

Le tableau VII résume de façon synoptique les principales propriétés de ces deux agents. Ce tableau a été limité aux conditions pratiques d'emploi. Par exemple, la petite molécule HCHO a un grand pouvoir de diffusion, mais celui-ci est altéré

par la polymérisation, donc, dans la pratique courante, on doit considérer que le formaldéhyde est peu diffusible, surtout par rapport à l'oxyde d'éthylène, c'est pourquoi, on a indiqué dans le tableau que la diffusibilité du formaldéhyde est très faible.

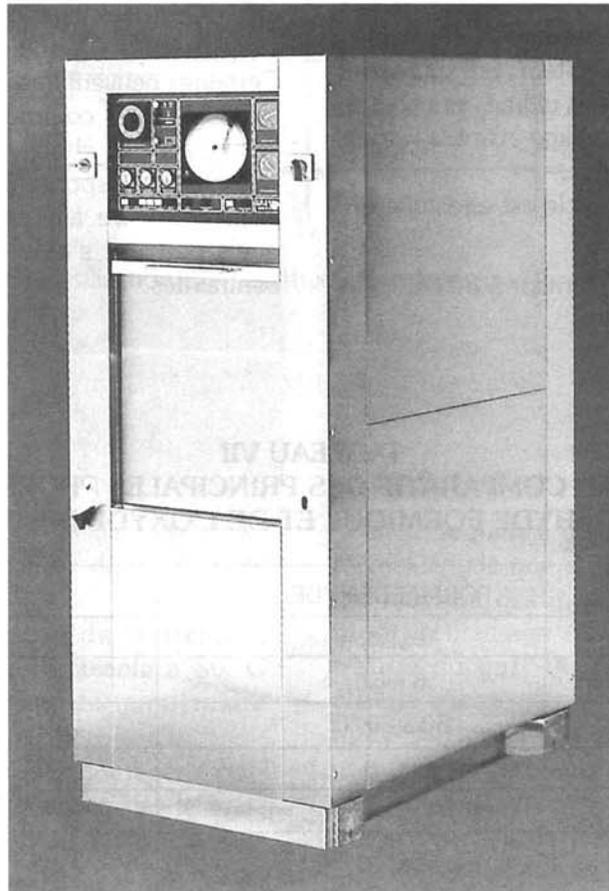


Figure 13 : Stérilisateur au formol (document LEQUEUX).

La stérilisation à basse température ($T < 60\text{ °C}$) par d'autres agents chimiques gazeux

Dans le chapitre précédent, il est écrit que les deux principaux agents alkylants ne sont ni l'un ni l'autre exempts d'inconvénients, or on utilise à l'hôpital des quantités de plus en plus grandes de dispositifs médicaux sensibles à la température. Cela a orienté les chercheurs, il y a déjà une trentaine d'années, vers d'autres alternatives.

Deux procédés font aujourd'hui l'objet d'applications commerciales en stérilisation hospitalière. Il est probable que dans un futur proche on verra apparaître sur le marché d'autres procédés.

LE PROCÉDÉ VPHP (VAPOR PHASE HYDROGEN PEROXYDE) D'AMSCO

Ce premier procédé, développé par la société américaine AMSCO (*American Sterilizer Company*), premier constructeur mondial (en volume) de stérilisateurs à usage hospitalier a été présenté à l'état de prototype aux États-Unis en 1990. Il n'est pas commercialisé en France, c'est pourquoi il ne sera exposé, ici, que brièvement.

Il consiste à réaliser un vide poussé dans la chambre du stérilisateur, dans laquelle est ensuite injectée la vapeur obtenue à partir d'une solution d'eau oxygénée à 30 % jusqu'au retour de la chambre à pression atmosphérique. A ce stade on effectue un balayage continu soit avec la vapeur d'eau oxygénée seule, soit en mélangeant celle-ci avec de l'air filtré.

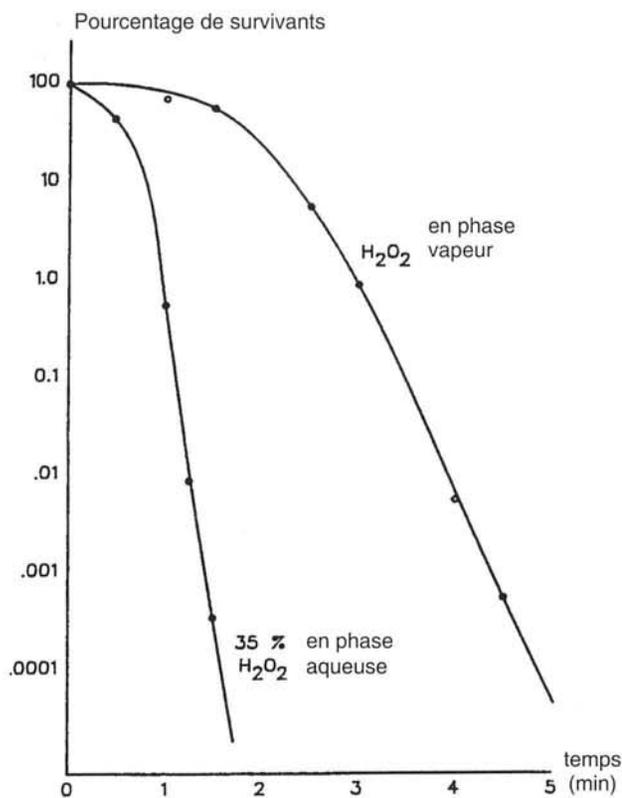
Une des difficultés du procédé réside dans la maîtrise de la concentration de H_2O_2 dans la phase gazeuse.

AMSCO a également testé des cycles en légère dépression.

La concentration de l'eau oxygénée dans la phase gazeuse est généralement comprise entre 1 et 5 mg/l. Des taux de réduction de 6 log de

spores de *Bacillus subtilis*, variété *niger* ont pu être démontrés. Il est intéressant de noter que la vitesse de l'inactivation est plus faible pour l'eau oxygénée en phase gazeuse que sous sa forme liquide à même température.

Il semble que cette méthode n'ait pas reçu d'autres applications que la **décontamination des surfaces** de certains matériels de laboratoire : lyophilisateurs, isolateurs...



Selon Wang J. & Toledo R.T. (1986) Food Technology 40 12 p. 60-67.

Figure 1 : Courbes d'inactivation de spores de *Bacillus subtilis* variété *niger* par le peroxyde d'hydrogène en phase aqueuse et en phase vapeur.

Les deux courbes d'inactivation du *Bacillus subtilis* montrent que l'efficacité de la solution aqueuse (35 %) de peroxyde d'hydrogène à 40 °C est beaucoup plus efficace qu'une atmosphère saturée de celui-ci à cette même température.

LE PROCÉDÉ STERRAD® DE J AND J MEDICAL

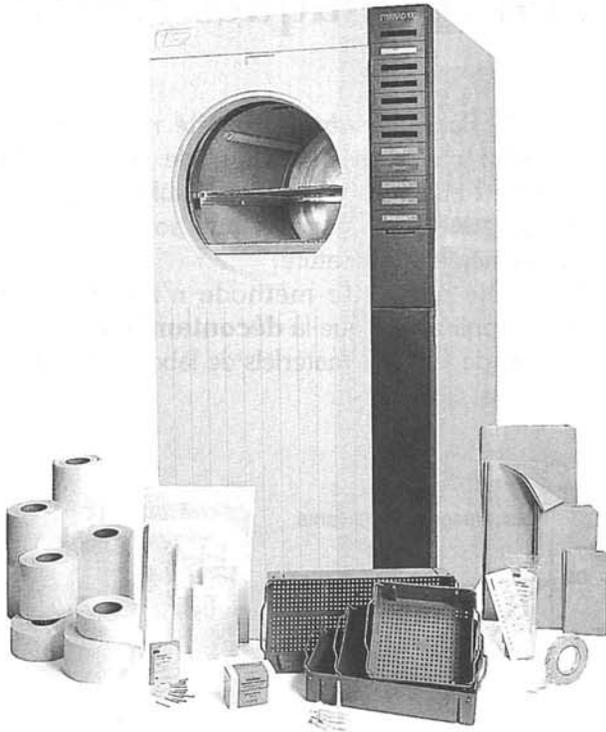


Figure 2 : Stérilisateur STERRAD® 100 (document J and J Medical).

Un autre procédé plus performant a été commercialisé ces dernières années par la Société Johnson & Johnson Medical sous le nom de STERRAD®. Il fait l'objet de nombreux brevets dont les deux principaux sont les brevets américains U.S. Patent 4,643,876 du 17 février 1987 et U.S. Patent 4,756,882 du 12 juillet 1988.

Ce procédé fait également appel à l'eau oxygénée mais par rapport au procédé précédent J & J a ajouté une séquence finale de traitement par le plasma produit à partir de la vapeur d'eau oxygénée pour en accroître l'efficacité.

Il est intéressant de signaler à cette occasion que le premier brevet concernant la stérilisation par plasma a été pris aux États-Unis en 1968 (U.S. Patent 3,383,163), soit plus de vingt ans avant l'apparition de cette nouvelle technique sur le marché. Ceci illustre bien la durée souvent très longue

de la phase de développement d'un procédé, phase qui suit l'invention proprement dite et qui précède son débouché commercial.

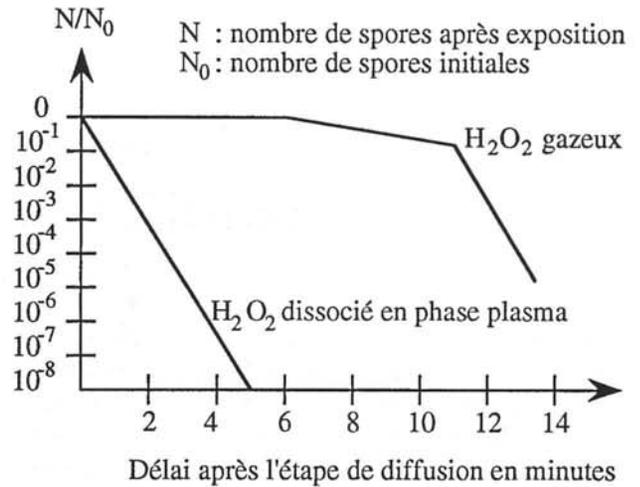


Figure 3 : Activité sporicide du peroxyde d'hydrogène en phase gazeuse et en phase plasma.

Pour des utilisateurs habitués à ce que le mot plasma se rapporte à un constituant du sang, pour éviter toute méprise, il est peut-être utile de définir ce que ce mot signifie dans ce qui suit.

En plus des trois phases (ou état) habituelles de la matière, les phases solide, liquide et gazeuse, les physiciens appellent **phase plasma** l'état dans lequel on trouve non plus des molécules gazeuses généralement diatomiques, par exemple : O₂, N₂ mais leurs constituants très peu stables, sous forme de radicaux libres et d'ions obtenus par arrachement d'électron(s) à ces radicaux. Le mélange des radicaux libres, des ions et des électrons constitue une « soupe » d'autant plus instable que la pression est plus élevée.

S'il n'est pas rare de rencontrer des atomes d'hydrogène et même des protons H⁺ dans le vide interstellaire (quelques-uns par kilomètre cube), l'hydrogène étant le principal constituant de l'univers, par contre, la durée de vie d'un radical libre (H, OH...) est d'autant plus courte que la pression est plus élevée. A la pression de 7 mbar elle est de 2 s, alors qu'à la pression atmosphérique elle n'est que de 10⁻⁸ seconde.

La phase plasma est connue de tous, il suffit de regarder un tube fluorescent. Dans ce tube, en dépression, la lumière visible est produite par le retour sur leur orbite d'équilibre des électrons arrachés en permanence au gaz rare (néon, krypton, xénon) qui constitue l'atmosphère du tube et dont l'état instable est créé et entretenu par un dispositif approprié d'excitation.

Dans les tubes fluorescents comme dans les stérilisateurs à plasma, ainsi que dans tout **espace**

confiné, le plasma est en équilibre électrique, ce qui veut dire qu'il est globalement neutre, contenant autant de particules chargées positivement que d'électrons.

Dans ces dispositifs le **plasma qui est en équilibre électrique est hors d'équilibre thermodynamique**, les radicaux libres et les ions « lourds » sont « froids » : parce qu'étant produits à des pressions faibles, les éléments lourds (radicaux libres, ions) sont trop « dilués » pour que le nombre de leurs collisions soit suffisant pour élever leur température qui est la grandeur physique reflétant le degré d'agitation thermique. Ce n'est pas le cas des torches et chalumeaux à plasma (chaud) utilisés dans les laboratoires et dans l'industrie pour la production de températures très élevées (10 000 à 20 000 K). Ces plasmas produits à la pression atmosphérique, avec des moyens appropriés, sont à la fois en équilibre thermodynamique et en équilibre électrique.

Qu'ils soient « chauds » ou « froids », les plasmas sont toujours générés par un champ électrique suffisamment intense pour provoquer l'ionisation par arrachement d'un ou plusieurs électrons aux atomes ou aux radicaux libres.

Dans le procédé STERRAD[®], le plasma froid est généré à une pression de 0,7 mbar dans une bobine mise sous haute tension, produisant un champ électromagnétique de fréquence 13,56 MHz. Ce niveau de vide, 0,7 mbar, est modeste si on le compare à celui que l'on réalise couramment dans des dispositifs de laboratoire (10⁻⁵ à 10⁻⁶ mbar), il est par contre beaucoup plus poussé (environ cent fois plus faible) que celui pratiqué dans les stérilisateur étudiés dans les chapitres précédents (vapeur d'eau, oxyde d'éthylène...), ce qui impose l'emploi de moyens techniques appropriés.

Le cycle utilisé dans le procédé STERRAD[®] comporte cinq phases décrites sur le diagramme 4 :

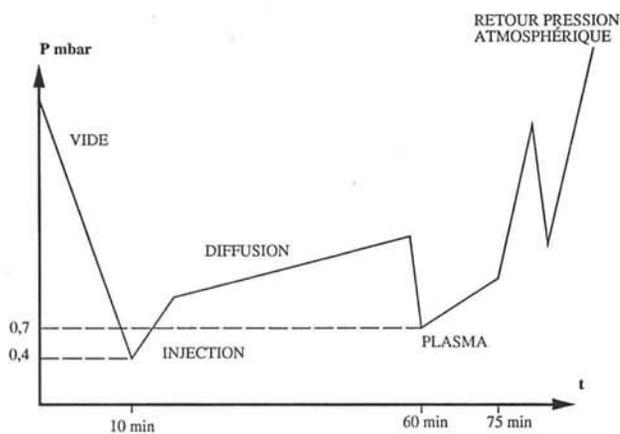


Figure 4 : Cycle de stérilisation du stérilisateur STERRAD[®] 100.

- réalisation d'un vide poussé : 0,4 mbar,
- injection d'une solution de peroxyde d'hydrogène jusqu'à la concentration de 6 mg/l, celui-ci se vaporise et diffuse pendant 50 minutes,
- deuxième mise sous vide durant 2 minutes jusqu'à la pression de 0,7 mbar. Ce pompage est rendu nécessaire par l'élévation de la pression liée à la vaporisation du peroxyde d'hydrogène,
- mise sous tension de la bobine haute fréquence produisant le plasma, durée de cette phase : 15 minutes,
- retour à la pression atmosphérique.

La température de la chambre est maintenue à 45 °C pour favoriser la vaporisation de l'eau oxygénée, par contre la température des objets soumis à la stérilisation ne s'élève que de quelques degrés. On peut donc considérer que la stérilisation est effectuée au voisinage de la **température ambiante**. Le temps d'exposition a été déterminé en conséquence, car la température ambiante dans le local de stérilisation peut varier dans un intervalle d'au moins 10 °C (par exemple de + 18 °C à + 28 °C) et que le procédé relevant d'un mécanisme chimique, comme les autres procédés de stérilisation agissant par voie chimique, il suit la loi d'Arrhenius liant l'accroissement de la vitesse de réaction à l'accroissement de la température.

Au moins deux études d'évaluation de l'efficacité antimicrobienne ont été effectuées l'une aux États-Unis pour l'obtention en Octobre 1993 de l'agrément par la FDA (Food and Drug Administration), l'autre en France par le laboratoire de microbiologie de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, professeur J-Ch. Darbord.

Ces évaluations ont été effectuées en mesurant l'inactivation d'un grand nombre de micro-organismes, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *Herpes virus...* et en particulier celles des deux variétés de spores qui offrent les résistances les plus élevées, le *Bacillus subtilis* variété *niger* (ATCC 9372) ou (CIP 7718) et le *Bacillus stearothermophilus* (ATCC 14884). Les valeurs des taux de réduction décimale déterminées graphiquement pour ces derniers micro-organismes dans ces deux études sont sensiblement différentes.

La divergence entre ces valeurs peut avoir de nombreuses causes parmi lesquelles figurent notamment la résistance de la souche d'essai (conditions de conservation...), et les valeurs des paramètres du cycle, en particulier la température des supports d'essai. On sait en effet que la D10 décroît exponentiellement avec la température ; or, la température n'est mentionnée dans aucune des deux études,

peut-être en raison de la difficulté de sa mesure. Il convient d'ailleurs de remarquer à ce sujet que le constructeur indique que la température de la charge ne dépasse pas 45 °C, sans toutefois préciser si cette température (ou une autre) est atteinte, laquelle doit d'ailleurs être très difficile à obtenir de façon homogène puisque le cycle est effectué entièrement à basse pression, donc dans des conditions très peu favorables aux échanges thermiques.

TABLEAU I
ÉVALUATIONS MICROBIOLOGIQUES
DU STÉRILISATEUR STERRAD® 100

Laboratoires évaluateurs		AP/HP (France)	FDA (USA)
D10	Spores de <i>Bacillus stearothermophilus</i>	5 min	2,8 min
	<i>Bacillus subtilis</i> variété <i>niger</i>	5 min	1,4 min

Valeurs D10 des spores de *Bacillus stearothermophilus* et de *Bacillus subtilis* variété *niger*, déterminées par deux laboratoires.

Note : En Allemagne, les essais d'efficacité sporicide sont effectués avec le *Bacillus pumilus*.

Quoi qu'il en soit, les résultats des tests de sporicidie selon la méthode commune utilisée (AOAC – Association of Official Analytic Chemists – Official Methods of Analysis, 1984), ainsi que ceux obtenus par la méthode du demi-cycle (cf. chapitre 13) montrent que ce procédé permet d'atteindre un NAS de 10^{-6} , sauf pour les objets creux de grande longueur ($\emptyset < 1$ mm, longueur > 1 m).

L'efficacité du procédé combine celle du procédé développé par AMSCO durant la phase de diffusion (durée 50 min), complétée par la phase suivante (durée 15 min) d'exposition au plasma. Le mode d'action n'a pas encore été clairement établi. Il résulte vraisemblablement du cumul du pouvoir oxydant de l'oxygène atomique et du pouvoir hydrolysant du radical OH, lesquels, ionisés en fin de cycle durant la phase plasma en tireraient une réactivité chimique renforcée.

Pour permettre la stérilisation et maintenir l'état stérile le constructeur J & J MEDICAL préconise l'emploi d'un conditionnement particulier, à porosité contrôlée, de marque commerciale TYVEK®, réalisé à base d'un matériau non tissé en polypropylène.

Comme pour les deux gaz alkylants décrits au chapitre précédent il est intéressant de comparer

les avantages de ce procédé par rapport à ceux qui utilisent l'aldéhyde formique ou l'oxyde d'éthylène.

Une étude a été effectuée à l'hôpital Beaujon dans le but de comparer les coûts du litre de charge stérilisée par ce procédé, et par l'un de ceux utilisant l'oxyde d'éthylène. Les résultats de cette étude sont très fortement influencés par le coût de l'emballage TYVEK® préconisé par J & J MEDICAL.

Comme le souligne son constructeur, dans sa documentation commerciale, ce procédé est particulièrement bien adapté à la stérilisation d'objets non poreux tels que : stimulateurs cardiaques, fibres optiques, endoscopes, instrumentation de microchirurgie, vis-à-vis desquels son action corrosive est faible ou nulle. Il ne laisse pas de résidu, et ne présente pas de danger pour l'environnement.

En 1995, environ 500 stérilisateur STERRAD® sont en service dans le monde, dont une quarantaine en France.

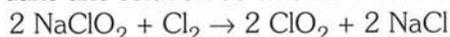
Ce procédé est essentiellement à vocation hospitalière et ne concurrence pas les grands procédés industriels de stérilisation « à froid » : oxyde d'éthylène et rayonnements ionisants.

AUTRES AGENTS STÉRILISANTS GAZEUX

Le dioxyde de chlore ClO₂

Les propriétés stérilisantes de ce puissant oxydant sont connues depuis plus de quarante ans. Si cet agent n'a pas d'application hospitalière, il semble par contre trouver ces dernières années un regain d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique pour les objets emballés tels que les ligatures chirurgicales ou les dispositifs médicaux complexes comme par exemple les oxygénateurs du sang.

Son mode d'utilisation est comparable à celui de l'oxyde d'éthylène. Le dioxyde de chlore est préparé de façon extemporanée par barbotage de chlore dans une solution de chlorite de sodium :



Le gaz est introduit dans la chambre de stérilisation, après que celle-ci ait été mise sous vide, jusqu'à environ 700 mbar, et que la charge ait été humidifiée à un taux d'humidité relative d'environ 60 à 80 %.

Le cycle se déroule en dépression avec une concentration de dioxyde de chlore d'environ 30 mg/l, pendant une durée d'exposition de l'ordre d'une heure, à une température voisine de 30 °C.

On a pu démontrer l'obtention d'un abaissement de 6 log de spores de *Bacillus subtilis*, var. *niger*, sur des supports d'indicateurs situés dans les sites les plus difficiles à atteindre.

Le dioxyde de chlore ne présente pas de caractères de toxicité aiguë, ni de mutagenicité.

Utilisé dans l'industrie depuis seulement quelques années, il reste à démontrer qu'il est plus intéressant à utiliser que l'oxyde d'éthylène au regard des performances respectives de ces deux gaz : interactions sur la charge stérilisée, efficacité microbicide, résidus...

L'ozone O₃

Les propriétés désinfectantes de l'ozone sont connues depuis le début du siècle. Elles sont dues au pouvoir oxydant très puissant que lui confère le troisième atome d'oxygène qui n'est porteur que de 6 électrons. Il a un petit nombre d'applications industrielles, contrairement à l'oxyde d'éthylène. doué d'un pouvoir de pénétration inférieur à ce dernier, il est par contre, très facile à éliminer et ne conduit pas à l'absorption de résidus toxiques.

L'ozone est produit par le rayonnement ultraviolet. Par exemple, un tube de 40 watts émettant un rayonnement UV C de longueur d'onde 184,9 nm produit 0,5 g/h d'ozone. Pour obtenir des concentrations plus élevées, en vue d'applications industrielles on utilise l'effet corona, produit dans un arc électrique.

Les électrons ainsi accélérés parviennent à « fractionner » la molécule d'oxygène, les deux atomes ainsi produits se combinent chacun à deux autres molécules d'oxygène pour former deux molécules d'ozone. Si la concentration en ozone obtenue de cette façon est plus élevée, et peut aller jusqu'à 10 % en poids, par contre le rendement électrique est toujours très faible, environ 5 %, le reste de l'énergie étant dissipée en chaleur.

L'ozone est relativement stable dans l'air sec, par contre il se décompose rapidement dans l'air humide. Son odeur est plutôt agréable, mais il est toxique. La valeur limite d'exposition est de 0,3 ppm, la valeur moyenne journalière admissible est de 0,1 ppm.

L'ozone est utilisé à des fins de stérilisation à des concentrations de 6 à 8 % en poids. Le tableau II récapitule les effets bactéricides déterminés par E.L. Karlson.

L'humidité relative est un facteur critique pour l'utilisation de l'ozone. Le taux optimum se situe entre 60 et 80 %. Lorsque l'humidité relative est plus faible (50 %) l'effet bactéricide est négligeable, lorsqu'elle est plus élevée, la décomposition de l'ozone prédomine.

Il est remarquable de souligner que contrairement à la plupart des agents stérilisants, **l'efficacité** bactéricide de l'ozone **décroit avec la température**, cela ne constitue pas une exception à la loi d'Arrhenius, mais est dû à l'accélération de sa décomposition lorsque la température croît. Ainsi, l'ozone est plus efficace à une concentration com-

TABLEAU II
TEMPS DE DESTRUCTION DE DIVERS MICRO-ORGANISMES
EXPOSÉS À DIVERSES CONCENTRATIONS D'OZONE

Micro-organisme	O ₃ % en poids	Population initiale organismes/ml	Temps pour obtenir 100 % de destruction (min)
<i>S. pyrogenes</i>	2,02	5,4.10 ⁶	10
<i>S. aureus</i>	2,09	1,0.10 ⁵	10
<i>E. coli</i>	3,96	1,6.10 ⁷	5
<i>C. sporogenes</i>	7,5	4,0.10 ⁵	30
<i>B. subtilis</i>	8,0	9,7.10 ⁶	21
<i>B. subtilis</i>	9,5	9,2.10 ⁴	10
<i>A. niger</i>	9,5	2,0.10 ⁵	10
<i>C. albicans</i>	9,5	5,0.10 ⁶	10
<i>P. vulgaris</i>	4,2	3,3.10 ⁶	3
<i>S. aureus</i>	10,0	5,8.10 ⁵	1
<i>M. tuberculosis</i>	10,0	3,3.10 ⁵	15
<i>S. pyrogenes</i>	10,0	5,8.10 ⁶	1,5
<i>B. stearothermophilus</i>	10,0	10.10 ⁵	25
<i>B. globigii</i>	10,0	10.10 ⁵	20

Selon Karlson E.L., *Sterilization in the 1990's*. Proceedings of the HIMA Educational Seminar, 1989.

prise entre 5 et 10 ppm à 0 °C qu'à 25 °C à une concentration comprise entre 700 et 900 ppm.

Le traitement par l'ozone est en général effectué à température ambiante.

L'ozone a un pouvoir de pénétration faible, de plus, comme il se décompose spontanément, à la différence de l'oxyde d'éthylène ou du dioxyde de chlore, après la mise sous vide de la chambre de stérilisation, il est produit en permanence pour qu'on puisse le maintenir en concentration suffisante.

Le mélange vapeur d'alcool éthylique/vapeur d'eau

L'alcool éthylique en phase vapeur est employé aux États-Unis dans des appareils de petit volume utilisés dans les cabinets dentaires. Les appareils sont généralement équipés de deux programmes l'un de stérilisation à la vapeur d'eau, l'autre met en œuvre un mélange de vapeur d'eau et de vapeur d'alcool. Le but recherché, par addition de vapeur d'alcool, est de réduire au minimum l'altération des objets sensibles à la vapeur d'eau.

Le procédé du LFB : ozone/eau oxygénée/acide acétique

Peu satisfaits de la durée trop longue des cycles de stérilisation à la vapeur d'eau de leurs lyophilisateurs, deux chercheurs du LFB (Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies), A. Bardat et R. Schmitthausler, en collaboration avec E. Renzi, Directeur à l'*Edwards High Vacuum Inc.*, ont récemment mis au point un procédé original de stérilisation à basse température de leurs appareils. Ce procédé fait appel à l'action conjuguée de l'ozone, de l'eau oxygénée et de l'acide acétique.

Au terme d'une étude bactériologique très complète pour optimiser les différents paramètres et notamment les concentrations des trois agents, ils ont démontré que l'on obtenait une stérilisation efficace en trente minutes à 20 °C sous une pression de 85 kPa (c'est-à-dire à une pression de l'ordre du dixième de la pression atmosphérique).

Grâce à sa très grande efficacité, ce procédé très récent pourrait trouver des applications pour la stérilisation de certains dispositifs médicaux.

L'acide peracétique CH₃CO₃H

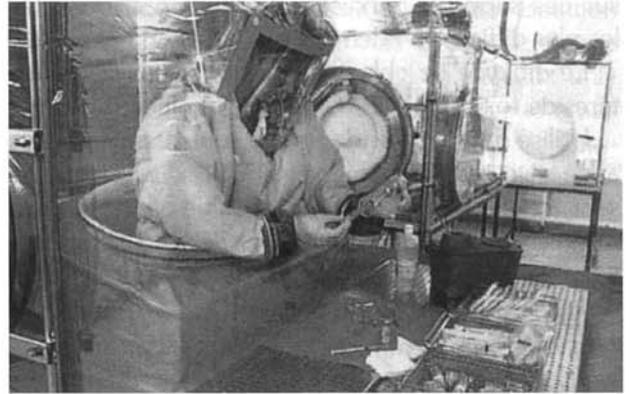
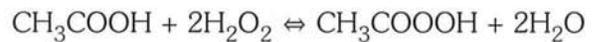


Figure 5 : Bulle stérilisée avec de l'acide peracétique.

Le dernier oxydant étudié n'est pas un gaz mais un liquide à la température ambiante comme le peroxyde d'hydrogène. Comme ce dernier, on utilise les propriétés stérilisatrices de la solution et des vapeurs qui surmontent la phase liquide.

L'acide peracétique est produit par oxydation de l'acide acétique par le peroxyde d'hydrogène.



L'acide peracétique concentré est très instable. Il est commercialisé en solution à 35 % contenant à la fois de l'eau, du peroxyde d'hydrogène, de l'acide sulfurique, de l'acide acétique et l'acide peracétique.

Bien que d'une très grande efficacité, l'acide peracétique est utilisé presque exclusivement pour la stérilisation des isolateurs type bulle, à cause de sa difficulté d'emploi, de son faible pouvoir de pénétration, de sa toxicité, et de son pouvoir fortement corrosif.

L'acide peracétique est aussi commercialisé en solution diluée. Cette forme sert notamment à la désinfection des circuits d'hémodialyseurs.

Le procédé Plazlyte™ : acide peracétique et plasma d'hydrogène/oxygène/argon

Ce procédé est à notre connaissance le dernier apparu sur le marché. Développé récemment par la société américaine AbTox, il est commercialisé en Europe par la société 3M. Ce procédé met en jeu deux phases successives. Au cours d'une première phase, une solution d'acide peracétique est évapo-

rée dans le stérilisateur. Au cours d'une seconde phase, un mélange gazeux (hydrogène, oxygène, argon) est exposé à un champ électromagnétique pour former un plasma à basse température, transporté en flux continu jusqu'à la chambre de stérilisation. Ces deux phases s'alternent d'une manière synergique pour réaliser la stérilisation, dans des cycles de durée variable selon les objets à stériliser et les conditionnements utilisés.

COMPARAISON DE PLUSIEURS PROPRIÉTÉS DE DIVERS AGENTS STÉRILISANTS GAZEUX AUTRES QUE L'EAU ET L'AIR

Il a déjà été écrit que la stérilisation par l'eau (généralement introduite dans le stérilisateur en phase gazeuse) devait chaque fois que cela est possible être la méthode de première intention. Son efficacité comme agent stérilisant n'étant significative qu'à partir de 115 °C environ, dans un

nombre de cas de plus en plus grand, liés à l'utilisation de matériaux qui ne supportent pas sans dommages des températures élevées, on doit recourir à d'autres agents : oxydants, alkylants... Le responsable se trouve alors confronté à un problème à paramètres multiples inhérents à la charge à stériliser et à l'agent stérilisant. Il lui faudra analyser tous les paramètres avant de fixer son choix qui résultera du meilleur compromis entre les avantages et les inconvénients vis-à-vis du couple charge à stériliser – agent stérilisant.

Le tableau ci-après résume de façon synoptique quelques caractéristiques de plusieurs de ces agents. Il va de soi que faute de correspondre à des valeurs mesurées, les qualificatifs figurant dans les colonnes contiennent une part de subjectivité. Cela est particulièrement vrai pour les adjectifs figurant dans la première colonne, puisque l'efficacité est liée aux conditions de mise en œuvre de chaque agent.

L'utilisation, sans cesse croissante, de matériels thermosensibles permet de prévoir que de nombreuses recherches seront encore consacrées à la mise au point de nouveaux procédés de stérilisation à basse température.

TABLEAU III
COMPARAISON DE CERTAINES CARACTÉRISTIQUES
D'AGENTS STÉRILISANTS GAZEUX UTILISABLES À BASSE TEMPÉRATURE
(TEMPÉRATURE COMPRISE ENTRE LA TEMPÉRATURE AMBIANTE ET 70 °C)

Caractéristiques Agent stérilisant	Efficacité	Pouvoir de pénétration	Facilité d'élimination	Toxicité	Pouvoir corrosif	Réglementation
Oxyde d'éthylène	grande	élevé	difficile	grande	faible	effet carcinogène suspecté
Aldéhyde formique	grande	faible	facile	grande	grand	effet carcinogène suspecté
Peroxyde d'hydrogène	modérée	modéré	très facile	faible	modéré	non toxique
Plasma de peroxyde d'hydrogène	grande	faible	très facile	faible	modéré	non toxique
Dioxyde de chlore	grande	modéré	facile	modérée	assez grand	toxique
Ozone		faible	très facile	modérée	modéré	toxique
Acide peracétique	grande	faible	difficile	grande	grand	toxique

La stérilisation par irradiation

Le développement industriel de la radiostérilisation est récent bien que l'effet bactéricide des rayonnements ionisants ait été découvert il y a près d'un siècle par MINCK en 1896.

Les propriétés ionisantes du rayonnement X sont étudiées systématiquement depuis près de quarante ans, ce n'est cependant que depuis ces dix dernières années qu'elles ont fait l'objet d'une étude approfondie en vue d'applications industrielles qui sont de plus en plus nombreuses, d'abord pour la stérilisation des produits alimentaires, puis pour celle des dispositifs médicaux.

Le premier stérilisateur utilisant les électrons accélérés a été mis en service en 1956 par la société ETHICON (filiale de J & J MEDICAL).

C'est cette même société qui mettra en service, en 1964, le premier stérilisateur utilisant le rayonnement γ .

Mis au point aux États-Unis au cours des années 1970, ces procédés concurrençaient des développements plus importants au cours de la décennie suivante en Europe que dans leur pays d'origine avant d'y connaître un nouveau regain d'intérêt.

Bien que leur pouvoir ionisant soit connu depuis très longtemps, les irradiateurs utilisant le rayonnement X produit par l'action d'un faisceau d'électrons accélérés sur une cible métallique sont apparus plus récemment sur le marché.

Les rayons X et les rayons γ , de même que la lumière visible, les rayonnements ultra-violet et infra-rouges, les ondes radar, les micro-ondes, les ondes radio, font tous partie de la grande famille des rayonnements électromagnétiques qui ne diffèrent entre eux que par leur fréquence ν et donc leur longueur d'onde λ , puisque $\lambda = C/\nu$ (C étant la vitesse de propagation de l'onde électromagnétique, par exemple la lumière visible, dans le vide). La vitesse de la lumière dans le vide sert aujourd'hui de référence pour définir l'unité fondamentale : temps.

TABLEAU I
LES RAYONNEMENTS
ÉLECTROMAGNÉTIQUES

Caractéristiques physiques Rayonnement	Fréquence (Hz)	Longueur d'onde (dans le vide)
Ondes radio (hertziennes)	$6 \cdot 10^4$ à $3 \cdot 10^8$	5 km à 1 m
Micro-ondes	$0,1 \cdot 10^9$ à $3 \cdot 10^9$	3 m à 10 cm
Ondes radar	$3 \cdot 10^8$ à 10^9	1 m à 0,3 m
Infra-rouge	10^{11} à $3,75 \cdot 10^{14}$	0,3 cm à 0,8 μm
Lumière visible	$3,75 \cdot 10^{14}$ à $7,5 \cdot 10^{14}$	0,8 μm à 0,4 μm
Ultra-violet	$7,5 \cdot 10^{14}$ à 10^{17}	0,4 μm à 3 nm
Rayons X	10^{17} à $3 \cdot 10^{19}$	3 nm à 10 pm
Rayons γ	$3 \cdot 10^{19}$ à 10^{23}	10 pm à $3 \cdot 10^{-3}$ pm

Ces procédés de stérilisation industrielle ne sont pas employés dans les hôpitaux en raison de la complexité et du coût des installations qui est de l'ordre de cent fois supérieur à celui d'un stérilisateur à vapeur d'eau usuel. On se limitera à en décrire les grandes lignes parce qu'un certain nombre d'objets jetables d'usage quotidien (seringues, aiguilles, gants...) sont utilisés à l'hôpital après avoir été radiostérilisés. Le praticien industriel trouvera, quant à lui, les informations détaillées qui pourront lui être utiles dans les ouvrages cités dans la bibliographie.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

La radiostérilisation est un des seuls procédés industriels qui permette de traiter un article conditionné dans son emballage définitif, sans le chauffer préalablement, et sans que, non plus, l'irradiation n'élève de façon parasite la température du produit

traité. L'élévation de température est au plus de 20 °C.

Du point de vue physico-chimique, la radiostérilisation ne fait pas appel à un agent chimique extérieur (oxydant, hydrolysant ou alkylant). Quelle que soit la nature du rayonnement : électrons accélérés, photons X ou γ , le mécanisme de l'inactivation des micro-organismes est le même. Lorsque le rayonnement est absorbé par le matériau, il provoque une excitation des atomes constitutifs des molécules.

Suivant la quantité d'énergie absorbée, le rayonnement produira un mélange d'ions (d'où vient le nom de rayonnement ionisant), de radicaux libres et de molécules excitées. Pour qu'il y ait ionisation, c'est-à-dire éjection d'un électron, il faut que l'apport d'énergie au niveau de la molécule soit supérieur à l'énergie de la liaison chimique la plus forte, soit environ 5 eV.

Si les divers rayonnements utilisés ont un pouvoir d'ionisation, en aucun cas ils ne peuvent engendrer une radioactivité induite, c'est-à-dire rendre radioactifs les matériaux irradiés.

Le rayonnement ionisant est « discret », ce qui signifie qu'il est constitué de quanta d'énergie. Ses effets sont localisés, et à un instant donné le matériau ne reçoit pas de façon homogène la même

énergie, mais au bout d'un certain temps, toutes les parties du matériau ont absorbé de l'énergie.

L'inactivation des micro-organismes est produite soit par ionisation directe d'un constituant moléculaire vital de la cellule (ADN, enzyme...) soit indirectement par l'action des radicaux libres produits au sein de la cellule.

Des réactions similaires peuvent se produire dans les matériaux organiques constitutifs des dispositifs médicaux, de sorte que les études de compatibilité constituent un aspect majeur de la qualification opérationnelle du procédé.

Quantitativement, comme dans les procédés chimiques, la stérilisation est un phénomène progressif dont les effets cumulatifs peuvent être décrits par une loi logarithmique de réduction de population dont la représentation graphique en coordonnées semi-logarithmiques est une droite dont l'équation est :

$n = \log N_0/N = 1/D_{10} \times \text{dose stérilisante}$
liant le taux de réduction décimal $n = \log N_0/N$, la dose stérilisante et le facteur de réduction décimale D_{10} .

Le facteur D_{10} correspondant dans les procédés chimiques au temps de réduction décimale est la

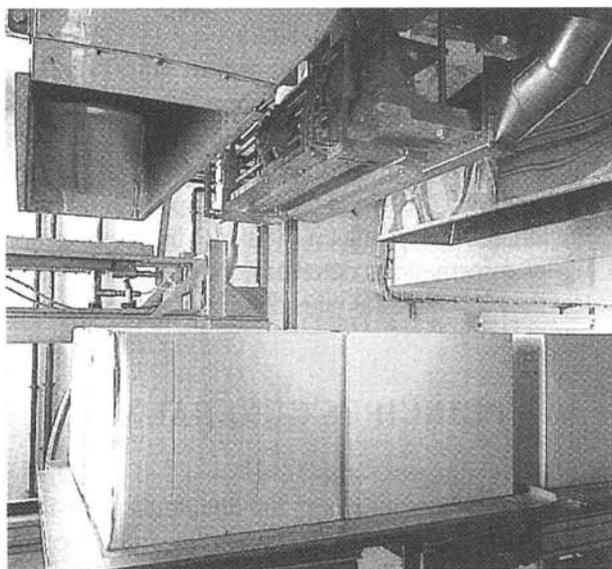


Figure 1 : Stérilisateur par électrons accélérés (document CARIC).

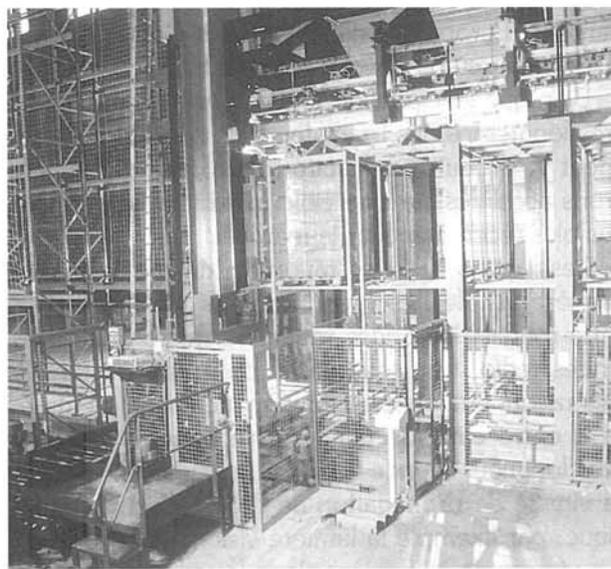


Figure 2 : Stérilisateur par rayonnement gamma (document IONISOS).

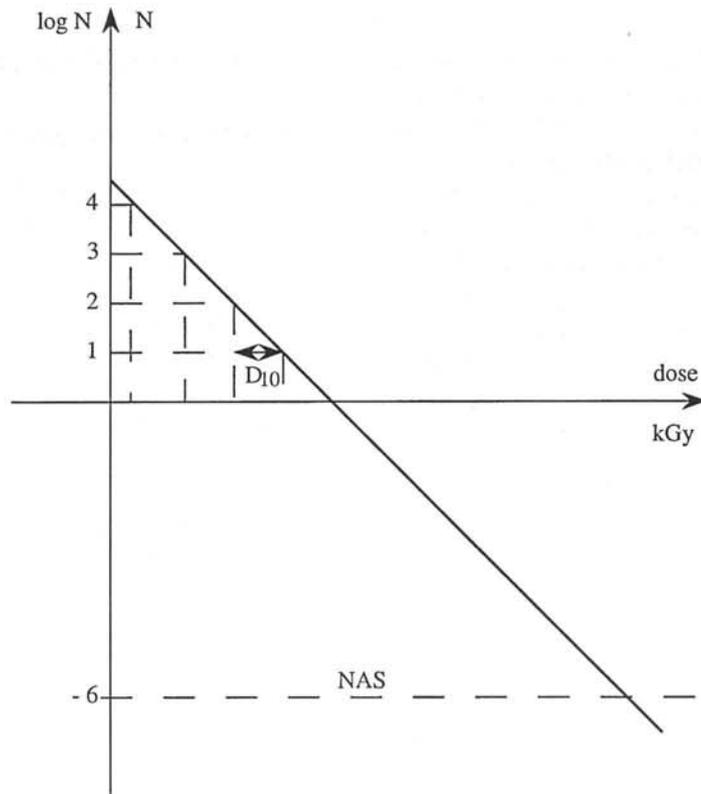


Figure 3 : Droite d'inactivation des micro-organismes par un rayonnement ionisant.

dose de rayonnement nécessaire pour diminuer d'un facteur 10 la population des micro-organismes présents au cours du traitement.

Jusqu'à ces dernières années, on considérait que le micro-organisme le plus résistant au rayonnement était le *Bacillus pumilus* dont la souche E 601 a un facteur de réduction décimale D10 voisin de 2,1 kGy, de sorte qu'en se basant sur un taux de réduction décimale de 12D, la presque totalité des réglementations internationales (comme la IX^e édition de la *Pharmacopée Française*, aujourd'hui abrogée) recommandait une dose stérilisante de $12 \times 2,1 \approx 25$ kGy pour atteindre un NAS de 10^{-6} .

Des études récentes ont montré que certains contaminants pouvaient être une fois et demi, voire deux fois plus résistants que le *Bacillus pumilus*, en sorte que l'actuelle édition de la Pharmacopée Européenne n'impose plus une dose fixée à l'avance car celle-ci peut être **réduite** après validation du procédé à partir de la connaissance de la contamination initiale (nombre et nature des germes), ou éventuellement **augmentée**, si cela s'avérait nécessaire. La dose choisie est la plus faible permettant à la fois d'assurer la stérilité du produit et de ne pas entraîner de dégradation.

Il convient de noter que contrairement à tous les autres procédés chimiques la dose reçue par unité de surface est indépendante de la composition du

produit, de sa température, et de la composition de l'atmosphère environnante.

GRANDEURS PHYSIQUES UTILISÉES

Les grandeurs physiques utilisées en radiostérilisation sont :

- **L'énergie** dont l'unité internationale (légale) est le joule, symbole : J. En radiostérilisation, **l'unité usuelle est l'électron-volt**, symbole : eV. 1 eV est l'énergie communiquée à 1 électron lorsqu'il est accéléré par une différence de potentiel de 1 volt. Plus l'énergie communiquée à l'électron sera grande, plus grand sera son pouvoir de pénétration. Seuls les électrons de haute énergie, les rayons X et les rayons γ d'une énergie supérieure à **0,7 MeV** (million d'électron-volts) ont un **pouvoir de pénétration suffisant** pour pénétrer à l'intérieur de charges conditionnées et emballées de dispositifs médicaux.
- **La puissance** dont l'unité internationale (légale) est le watt, symbole : W.
- **La dose d'énergie absorbée** : c'est la quantité d'énergie absorbée par le matériau, rapportée à l'unité de masse du produit stérilisé. L'unité internationale (légale) est le gray, sym-

bole : Gy. 1 Gy = 1 J/kg. En radiostérilisation, l'unité usuelle est le kilogray (kGy). Cette unité a remplacé le rad (1 kGy = 0,1 Mrad). On utilise quelquefois le **débit de dose**, qui est la dose reçue par le matériau par unité de temps.

- **L'activité de la source.** Elle se mesure en becquerel (symbole : Bq), grandeur physique correspondant à l'inverse d'une seconde. C'est l'activité d'une quantité de nucléides radioactifs pour laquelle le nombre moyen de transitions nucléaires spontanées par seconde est égale à 1. Cette unité a remplacé le curie (symbole Ci) avec pour facteur de correspondance $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$. Le curie était elle-même une unité si petite que l'on utilisait le plus souvent son multiple, le million de curies (MCi).
- **La demi-vie.** C'est le temps pour qu'un isotope radioactif ait une activité réduite de 50 % en se transformant en un autre isotope, lequel peut être lui-même stable ou instable. La demi-vie du ^{60}Co est de 5,27 années, il se transforme en isotope stable ^{60}Ni .

QUALIFICATION DES IRRADIATEURS

Il n'y a pas de différence conceptuelle entre la validation d'un procédé de radiostérilisation et celle d'un quelconque autre procédé chimique de stérilisation.

Un programme de qualification d'un irradiateur peut être schématisé de la façon suivante (voir figure 4).

Compte-tenu de la multiplicité des opérations et de leur interconnexion, faisant intervenir différentes équipes opérationnelles, la qualification de l'irradiateur est généralement sous la responsabilité d'un comité pluridisciplinaire permanent.

TABLEAU II : RÉCAPITULATION DES PRINCIPAUX TEXTES RÉGLEMENTAIRES RELATIFS À LA STÉRILISATION PAR IRRADIATION

Organisme	Référence	Titre	État d'avancement
ISO (TC 198/WG2)	ISO 11137	Stérilisation des produits de santé – Exigences pour la validation et les contrôles de routine – Stérilisation par irradiation	Publication automne 1994
CEN (TC 204/WG2)	EN 552	Stérilisation des dispositifs médicaux – Validation et contrôle de routine – Stérilisation par irradiation	Publication octobre 1994
“	EN 556	Stérilisation des dispositifs médicaux – Exigences pour les dispositifs médicaux étiquettes « STÉRILE »	Publication mars 1995
Pharmacopée Européenne	-	-	-
AAMI/ANSI	ST 31-1990	<i>Guideline for Electron Beam Sterilization</i>	Approved Oct, 15, 1990 by ANSI
La Pharmacopée Française	IV.6	Méthodes de stérilisation	Janvier 1990

CONTRÔLES DES PROCÉDÉS

La libération paramétrique

Ce mode de contrôle repose sur la mesure des paramètres de fonctionnement. Un contrôle correct des valeurs satisfaisantes de ceux-ci permet l'étiquetage « STÉRILE » par voie de **libération paramétrique** dont on trouvera la définition au chapitre 2, page 37.

La dosimétrie

Comparé à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène, dont les conditions d'efficacité sont beaucoup plus difficiles à établir et à mesurer, les procédés par irradiation se prêtent mieux que la stérilisation par l'oxyde d'éthylène à la libération paramétrique.

Pour permettre la traçabilité des produits, on utilise des dosimètres décrits dans l'annexe C (informative) de la norme ISO 11137 et dans l'annexe A (informative) de la norme EN 552 : Parmi les dosimètres actuellement sur le marché (liste non limitative) on peut citer :

- le *Far West technology* « *Radiochromic dye base* » : plage d'utilisation 0,5 à 200 kGy,
- les PVC, et CTA dosimeters,
- le GAF chromic page d'utilisation 20 Gy - 300 kGy,
- le Red PERSPEX.

LA RÉGLEMENTATION

Les textes réglementaires qui ont dépassé le stade de documents de travail établis par les comités techniques sont nombreux, parmi ceux publiés à la date de cette édition il faut citer :

QUALIFICATION DES IRRADIATEURS

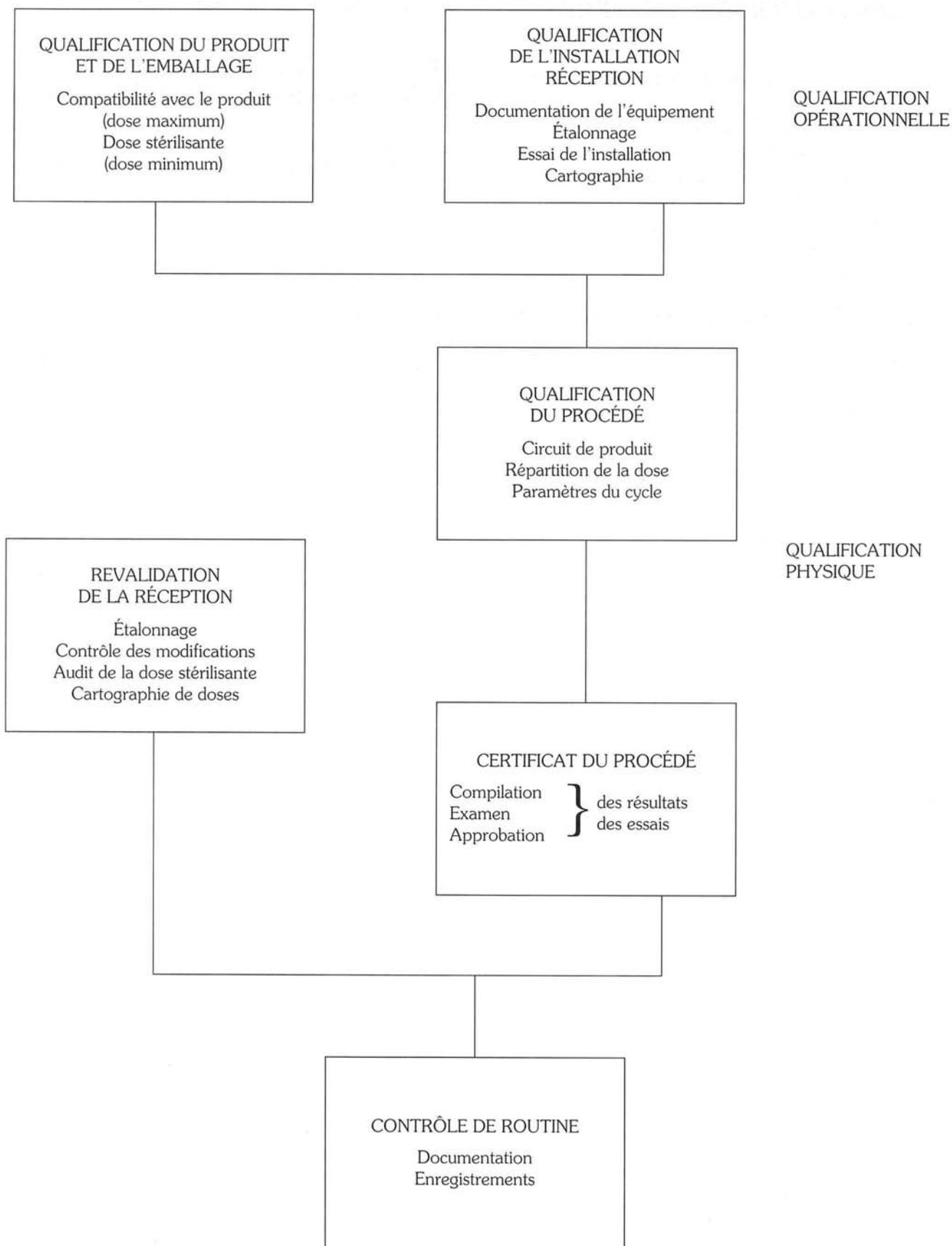


Figure 4 : Procédure schématisée de qualification des irradiateurs.

LES IRRADIATEURS UTILISANT LES ÉLECTRONS ACCÉLÉRÉS

Les accélérateurs d'électrons peuvent être classés en trois catégories :

- les accélérateurs de **basse** énergie (E)
 $100 \text{ keV} < E < 300 \text{ keV}$.
- les accélérateurs de **moyenne** énergie
 $0,7 \text{ MeV} < E < 5 \text{ MeV}$.
- les accélérateurs de **haute** énergie
E jusqu'à 10 MeV.

Les accélérateurs de basse énergie

Ils sont conçus pour le traitement de surfaces. Leur pouvoir de pénétration ne dépassant pas 0,6 mm dans un matériau de masse volumique 1 g/cm^3 , ils conviennent particulièrement bien à la stérilisation de rouleaux de papier (vitesse de déroulement 400 mm/min avec une dose de 25 kGy). Ce sont des appareils de faible encombrement (volume $< 10 \text{ m}^3$) qui sont principalement utilisés dans l'industrie du conditionnement alimentaire et dans l'imprimerie pour le séchage de l'encre.

Le parc mondial, tous types d'applications confondus, est d'environ 200 appareils.

Les accélérateurs de moyenne énergie (jusqu'à 5 MeV)

A 5 MeV le pouvoir de pénétration des électrons dans un produit de masse volumique 1 g/cm^3 est d'environ 2 cm, soit 4 cm pour les appareils agissant sur chacune des deux faces.

Dans l'industrie des dispositifs médicaux, ces machines sont bien adaptées à la stérilisation des seringues.

En dehors de la stérilisation des dispositifs médicaux, ils ont d'autres applications industrielles, par exemple dans l'industrie des fils, des cables et des pneus.

Tous types d'applications confondus, le parc mondial est d'environ 300 machines.

A noter que ces accélérateurs sont ceux qui sont utilisés comme sources de rayons X ionisants, dont l'utilisation récente a été signalée ci-dessus.

Les accélérateurs de haute énergie (jusqu'à 10 MeV)

A 10 MeV, le pouvoir de pénétration des électrons dans un produit de masse volumique

$0,15 \text{ g/cm}^3$ est d'environ 30 cm, soit 60 cm pour les appareils agissant sur chacune des deux faces.

Mise en œuvre des accélérateurs d'électrons utilisés pour la stérilisation

Les produits à stériliser sont transportés sous le faisceau d'électrons. La dose absorbée par le produit dépend principalement des caractéristiques du faisceau, de l'homogénéité du faisceau obtenu par balayage, du temps d'exposition déterminé par la vitesse du convoyeur, de la composition et de la densité du produit et des caractéristiques propres au conditionnement.

La plupart des accélérateurs sont utilisés dans l'industrie des dispositifs médicaux préconditionnés et emballés. Leurs principaux avantages résident dans leur flexibilité (adaptation immédiate d'un produit à un autre), la faible durée du traitement (inférieure à 10 minutes), ce qui permet de limiter au maximum les stocks, et la répartition homogène de la dose (généralement par balayage). Ces qualités permettent d'entrevoir raisonnablement un avenir prometteur pour cette technique.

Les deux accélérateurs de haute énergie en service en France ont une énergie de 10 MeV et une puissance l'un de 10 kW, l'autre de 20 kW.

En 1993, il existait dans le monde, 17 stérilisateurs industriels en service utilisant les électrons accélérés de haute énergie.

L'accélérateur le plus puissant construit à ce jour a une puissance de 50 kW. Il a été mis en service en 1992 par l'*Atomic Energy of Canada Ltd*. Il permet d'obtenir un débit hebdomadaire d'au moins $1\,000 \text{ m}^3$; chaque carton est stérilisé en moins d'une minute.

Par leurs échelles d'énergie (2 à 10 MeV) et leur puissance (1 à 30 kW) ces deux dernières familles correspondent aux appareils utilisés pour le traitement du cancer (parc mondial : 2 000 appareils) et pour la radiographie industrielle (parc mondial : 200 appareils).

LES IRRADIATEURS UTILISANT LE RAYONNEMENT Γ

Le rayonnement γ du ^{60}Co et ses effets

Tous les irradiateurs en service actuellement utilisent comme source de rayonnement le cobalt ^{60}Co . Les quelques irradiateurs ayant utilisé le

césium 137, ^{137}Cs , sont tous, aujourd'hui, hors service.

Le ^{60}Co est produit en soumettant des capsules de l'isotope ^{59}Co , qui n'est pas radioactif, au flux de neutrons d'un réacteur nucléaire. Au cours de sa vie pendant laquelle il se transformera en isotope stable non radioactif ^{60}Ni , le ^{60}Co émet deux rayonnements γ de haute énergie : 1,17 et 1,33 MeV, et un rayonnement β de plus faible énergie (0,318 MeV).

L'absorption d'un photon gamma d'une énergie de 1 MeV peut ioniser environ 10 000 atomes et créer des millions de radicaux libres et de molécules excitées.

Lorsque le rayonnement γ pénètre dans la matière, son énergie décroît exponentiellement avec la profondeur de pénétration. L'une des difficultés rencontrées dans la mise en œuvre du procédé est de réduire autant que possible la non-uniformité de la dose reçue. Si, par exemple, le degré de non-uniformité est de 1,5, les produits recevront des doses comprises entre 20 et 30 kGy. Plus la dose maximale est élevée, plus on perd de l'énergie, et plus les effets potentiellement négatifs imposés aux matériaux sont importants.

Technologie des irradiateurs γ

Bien que de dimensions très variables, ce sont toujours des appareils de grandes dimensions protégés par d'épais murs et plafonds en béton (épaisseur environ 2 mètres) pour éviter toute émission de rayonnement γ hors de l'installation.

La majorité des irradiateurs est traversée de façon continue par un convoyeur qui porte la charge. Suivant l'appareillage, la charge est constituée soit de palettes entières, soit de cartons lorsque l'on cherche à obtenir la meilleure uniformité possible de distribution de la dose.

Les irradiateurs γ sont particulièrement adaptés au traitement de grandes quantités d'objets identiques.

Certains irradiateurs γ stérilisent de façon discontinue lot par lot. Le choix entre les deux méthodes de traitement continu ou discontinu repose sur l'optimisation d'un grand nombre de facteurs : uniformité de la dose, densité du produit, rendement de l'installation, et surtout flexibilité.

L'activité de la source étant suivie au cours du temps, la dose est déterminée pour obtenir un NAS de 10^{-6} , tout en étant compatible avec le matériau. En dehors de l'activité de la source, le

seul paramètre contrôlé est le temps d'exposition, c'est donc un procédé très reproductible et d'un pilotage particulièrement simple.

LES IRRADIATEURS UTILISANT LE RAYONNEMENT X

Les rayons X sont produits lorsque des électrons de haute énergie frappent une cible d'un matériau quelconque.

L'intensité du rayonnement X, et corrélativement son pouvoir de pénétration croît avec l'énergie du faisceau électronique et avec le numéro atomique du matériau cible.

A 5 MeV, qui est la limite imposée par la FDA ainsi que par d'autres autorités réglementaires pour éviter toute radioactivité induite, le rendement énergétique mesuré par le rapport de la puissance du rayonnement X réfléchi sur des cibles de tantale, de tungstène, ou d'or, sur la puissance de la source incidente d'électrons est d'environ 8 %. Par exemple, un faisceau électronique d'une puissance de 200 kW produira un rayonnement X d'une puissance de 16 kW, ce qui est supérieur aux 13,5 kW de rayonnement γ émis par une source de 1 M Ci de cobalt 60.

Les avantages et les inconvénients respectifs des trois procédés utilisant les rayonnements ionisants sont étudiés au paragraphe suivant.

On retiendra essentiellement que les irradiateurs utilisant le rayonnement X présentent une alternative prometteuse à ceux utilisant le rayonnement γ , notamment pour des applications nécessitant un plus grand pouvoir de pénétration que celui obtenu avec des électrons accélérés.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'IRRADIATION

Le choix d'une méthode d'irradiation pour une application particulière repose sur l'analyse d'un assez grand nombre de facteurs qui s'évaluent en termes d'avantages (+) ou d'inconvénients (-), ils peuvent éventuellement être neutres (~). Ci-dessous est reproduite l'analyse qu'en a faite M.R. Cleland, M.T. O'Neill et C.C. Thompson.

TABLEAU III
COMPARAISON DES QUALITÉS DES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'IRRADIATION

Qualités	Électrons	Rayonnement	
		X	γ
Compatibilité avec le produit	+	+	-
Durée minimum du temps d'exposition	+	+	-
Flexibilité (adaptation rapide à d'autres produits)	+	+	-
Variabilité des paramètres	+	+	-
Utilisation du rayonnement	+	+	-
Rendement	+	~	-
Utilisation intermittente	+	+	-
Simplicité du convoyage	+	+	-
Uniformité de la dose	-	~	+
Validation du procédé	-	-	+
Qualification du produit	-	~	+
Régulation du procédé	-	-	+
Technicité	-	-	+
Maintenance	-	-	+
Montant de l'investissement	-	-	+
Coût rapporté au volume traité	+	~	-
Protection contre le rayonnement	+	+	-
Aspects réglementaires	+	+	-
Développements futurs	+	+	-
Engagement financier	+	+	-

Selon Cleland M.R., O'Neil M.T., Thompson C.C. in *Sterilization Technology*, p. 222 – EDITION VNR-N.-Y. (1993).

Quelques méthodes industrielles de stérilisation

STÉRILISATION PAR LOTS

En milieu hospitalier on stérilise essentiellement des charges poreuses (textiles) et des objets pleins, creux ou non : instruments chirurgicaux, récipients divers...

Dans les deux cas la vapeur d'eau est à la fois le vecteur thermique et l'agent stérilisant. L'appellation Pharmacopée : stérilisation par la « *chaleur humide* » résume bien les deux fonctions jouées par l'eau utilisée en phase vapeur.

Pour obtenir de bonnes performances, dans le cas des charges poreuses le principal problème est celui de l'élimination de l'air, parce que celui-ci, peu miscible avec la vapeur, à moins de mettre en œuvre un système de convection forcée, s'oppose à l'omniprésence de l'eau qui est l'agent stérilisant. Dans le cas des charges massives, s'ajoute le problème d'obtention de charges sèches en fin de cycle.

La siccité de la charge en fin de cycle est nécessaire dans tous les cas. Dans le cas de la stérilisation des objets massifs (non poreux), ceux-ci ont une faible chaleur spécifique et s'ils reçoivent des condensats en quantité excédentaire par rapport à leur capacité à les revaporiser, en fin de cycle il peut être très difficile de les sécher (stérilisation des bouchons de flacons de perfusion).

Dans certains cas on fait appel à des techniques appropriées, par exemple les tambours rotatifs équipant les stérilisateur utilisés pour la stérilisation des bouchons en élastomères.

En stérilisation industrielle les problèmes à résoudre sont différents, car les charges sont différentes de celles citées ci-dessus.

Le cas le plus fréquemment rencontré est celui des solutés injectables de petit et de grand volume, en **conditionnement individuel étanche** : ampoules, conditionnements pour perfusions ou dialyse ...

Dans ce cas **la vapeur d'eau n'est plus l'agent stérilisant**. Elle ne sert que de fluide calo-

porteur, et au lieu de vapeur on peut se servir d'un autre fluide caloporteur comme, par exemple, l'eau surchauffée avec laquelle la charge est aspergée de haut en bas.

C'est l'eau contenue par le conditionnement étanche à stériliser qui sera l'agent stérilisant ; cela quel que soit le volume : du plus grand contenant pour dialyse (volume \approx 3 litres) jusqu'au plus petit (seringues préremplies de quelques millilitres, petites ampoules).

Les problèmes à résoudre sont alors de nature différente. Quelques-uns sont énumérés ci-dessous :

Premier facteur : l'homogénéité de la température dans la charge

Ceci n'est pas spécifique à la stérilisation industrielle. Par contre les stérilisateur étant généralement de grand volume (1 à 50 m³), une validation de stérilisateur nécessite des enregistrements de température en un grand nombre de points suivant un plan préétabli de localisation des sondes.

Cette homogénéité est d'autant plus nécessaire que la contamination initiale étant généralement faible (ordre de grandeur $10 < N_0 < 1$) et la charge homogène, la valeur stérilisatrice du cycle sera fixée à la valeur la plus faible qui tienne néanmoins compte d'un facteur de sécurité suffisant. Par exemple on se fixera une valeur stérilisatrice F_0 de 15 minutes, qui lorsqu'elle est rapportée à la souche de référence du *Bacillus stearothermophilus* dont la valeur $D_{121,1\text{ }^\circ\text{C}} = 1,5$ minutes permet de prévoir un taux de réduction décimale de 10 log, donc un abaissement d'une contamination initiale N_0 supposée être au plus = 100, pour l'unité de décontamination qui serait la plus contaminée jusqu'à une contamination finale $N = 10^{-8}$, ce qui conférerait à l'opération un facteur de sécurité de 100.

$$F_0 = n D = 10 \times 1,5 \text{ minute} = 15 \text{ minutes}$$

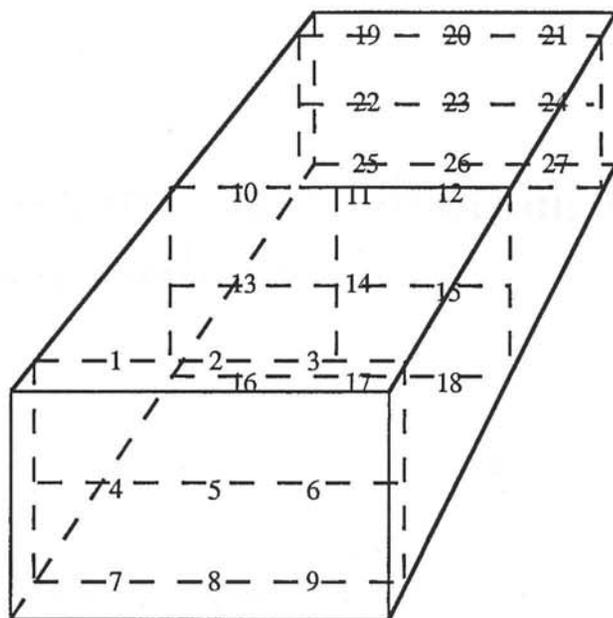


Figure 1 : Exemple de positionnement des sondes de mesure lors de la qualification d'un stérilisateur de grand volume.

Deuxième facteur : l'intégrité du contenant

Entre l'ampoule en verre de capacité 1 ml, qui supporte mécaniquement des variations brutales de pression et des contenants souples (PVC par exemple, qui à 120 °C ont une résistance mécanique quasi nulle), qui sont tous fragiles dans la gamme des températures 120 °C - 130 °C utilisée en stérilisation, l'éventail des cas rencontrés dans l'industrie est large.

La fragilité des contenants nécessite la mise en œuvre de précautions particulières.

Le seul moyen pratique pour préserver à haute température l'intégrité d'un emballage souple, ou semi-rigide, est d'appliquer autour de celui-ci une contre-pression qui sera ajustée pour que la pression externe soit toujours supérieure à la pression interne.

Dans ces appareils, au lieu de chasser l'air au maximum, comme dans les stérilisateurs hospitaliers, au contraire, on introduit un lest d'air dont la pression sera convenablement ajustée tout au long du cycle. La préoccupation sera alors l'homogénéité du mélange air-vapeur. Celle-ci sera obtenue au moyen de turbines reliées à leurs moteurs d'entraînement par des arbres dont les passages au travers de l'enceinte sous pression sont étanches quel que soit le différentiel de pression et la température. Cette étanchéité nécessite l'emploi de montages assez complexes dont la technologie est propre à chaque constructeur.

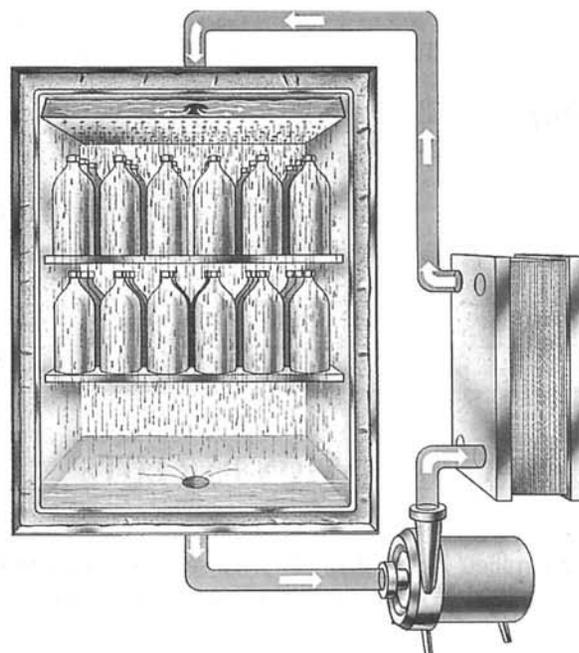


Figure 2 : Schéma d'un stérilisateur à aspersion d'eau (document LEQUEUX).

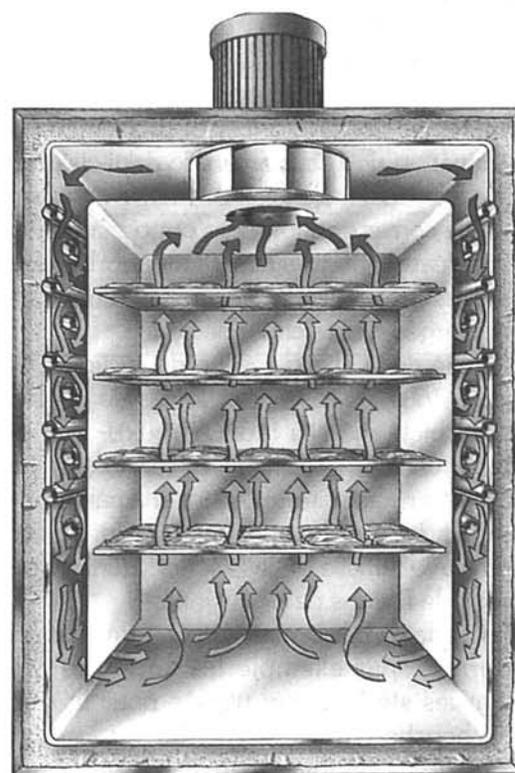


Figure 3 : Schéma d'un stérilisateur à vapeur ventilé (document LEQUEUX).

Les stérilisateurs industriels, dont on reparlera par la suite, sont pour la plupart équipés de systèmes de refroidissement accélérés. Il convient

d'être très attentif à la technologie employée pour maîtriser la contrepression lors des premiers instants de cette phase de refroidissement, car si au début de cette phase on provoque la condensation brutale de la vapeur d'eau, la pression peut baisser quasi instantanément de un bar et il est important de veiller à ce que la compensation de pression par injection d'une grande quantité d'air soit aussi rapide, par exemple au moyen d'un ballast situé entre le compresseur et le stérilisateur.

Cette remarque est l'occasion d'attirer l'attention sur l'évolution de la pression dans un récipient hermétiquement clos.

Supposons que dans un récipient, entre l'interface liquide et le dispositif de fermeture, il subsiste une certaine quantité d'air. Un mélange de gaz se comporte comme si chacun d'eux était seul dans l'espace occupé. Donc, au dessus du liquide, la pression totale sera la somme de la pression partielle due à la vaporisation de l'eau à laquelle s'ajoutera la pression partielle due à la dilatation de l'air résiduel. En supposant que chaque gaz suive la loi des gaz parfaits de la température ambiante à 120 °C, l'augmentation de pression de cet air se fera à volume constant dans le rapport :

$$\frac{P}{P_0} = \frac{T}{T_0} = \frac{273 + 120}{273 + 20} = 1,34$$

avec pour conséquence une surpression sur le bouchon de l'intérieur vers l'extérieur du récipient.

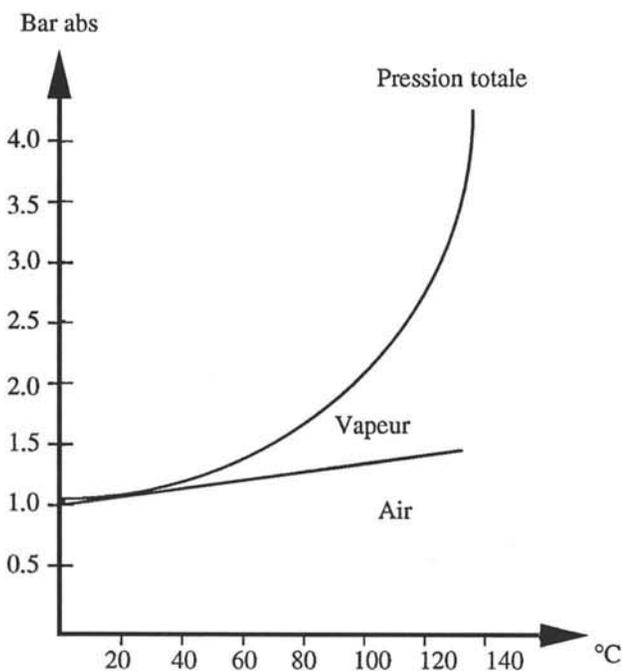


Figure 4 : La pression totale est la somme des pressions partielles de la vapeur d'eau et de l'air.

Dans ce calcul on a considéré que le volume occupé par l'air résiduel était constant. Or il n'en est rien. On oublie souvent que les liquides se dilatent, en particulier parce qu'ils contiennent des gaz dissous. Cette dilatation réduit d'autant le volume disponible pour le mélange air-vapeur surmontant la solution, et la pression s'exerçant sur la fermeture s'en trouve augmentée d'autant, avec pour effet d'exercer une très forte pression sur la fermeture (un bouchon lorsqu'il s'agit de conditionnement pour perfusion). Cette surpression peut atteindre plusieurs bars. C'est pourquoi, chaque fois que cela est possible, les solutions conditionnées en grand volume dans des contenants rigides ou semi-rigides sont bouchés sous vide.

Troisième facteur : le refroidissement accéléré

A l'hôpital, la capacité des stérilisateur est généralement prévue pour un nombre de cycles quotidiens, de l'ordre de 5 ou 6, basé sur une durée moyenne de cycle d'environ 80 minutes, y compris les opérations de déchargement et de rechargement.

Dans l'industrie, tout en respectant une marge importante de sécurité le pharmacien responsable, pour des raisons de **productivité** est conduit à raccourcir au maximum la durée du cycle. Pour cela il ne peut jouer que sur deux facteurs. Le premier est la vitesse de montée en température, dans ce but les canalisations véhiculant le fluide caloporteur (vapeur, eau surchauffée) seront dimensionnées en conséquence. Le deuxième facteur est la vitesse de refroidissement après obtention du degré de stérilité voulu, acquis pour la plus grande partie lors du palier de stérilisation.

Outre le raccourcissement de la durée du cycle, l'accélération du refroidissement permet dans un certain nombre de cas de préserver certaines qualités du produit stérile. Le meilleur exemple est la réaction de Maillard qui par dégradation du glucose provoque le brunissement des solutés glucosés.

Deux possibilités de mise en œuvre d'un refroidissement accéléré s'offrent au constructeur : soit l'utilisation de l'air, soit l'utilisation de l'eau ; la capacité à évacuer les calories de ce deuxième fluide étant à l'évidence beaucoup plus grande. Pour fixer les idées, si le refroidissement naturel dans un stérilisateur contenant 1 000 litres de solutés peut demander 5 à 6 heures jusqu'à ce qu'ils atteignent une température suffisamment basse pour être déchargés sans danger pour l'opérateur, le même appareil équipé d'un système de convection forcée d'air permettra de réduire

quatre à cinq fois ce temps, et s'il était équipé d'un système d'aspersion d'eau (à température dégressive), ce temps peut être divisé par un facteur voisin de dix.

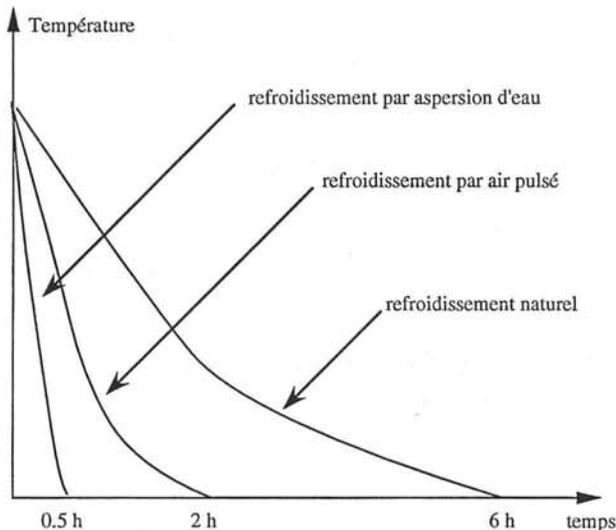


Figure 5 : Comparaison des vitesses de refroidissement naturel et accélérés par air pulsé ou par aspersion d'eau.

L'extraction de la charge est subordonnée à la température maximale admissible dans le conditionnement unitaire.

Il est facile de comprendre que la température au cœur de ce conditionnement unitaire est très sensiblement supérieure à celle de sa périphérie. Si l'on considère le chargement lui-même, le conditionnement qui se trouve au centre géométrique de la charge est toujours plus chaud que celui situé vers l'extérieur. S'il s'agit de conditionnements rigides (flacons en verre) l'explosion d'un seul entraîne l'explosion de la charge entière ce qui a déjà conduit dans quelques cas, connus de l'auteur, à des accidents mortels.

La tyndallisation

Ce procédé, qui porte le nom de son promoteur John Tyndall (1820-1893), a été surtout employé par le passé. Il n'a plus aujourd'hui beaucoup d'applications.

Il consiste à soumettre la charge que l'on veut stériliser à trois traitements thermiques à basse

température (80 °C – 90 °C), chacun d'une durée de trente minutes, séparés par deux intervalles de 24 heures pendant lesquelles les spores thermorésistantes évoluent vers une forme végétative plus vulnérable. Le procédé était réservé aux produits ne supportant pas de température élevée. Il est maintenant remplacé par la filtration stérilisante du liquide suivi de son conditionnement aseptique.

La filtration sur filtres retenant les bactéries

Cette filtration appelée souvent « stérilisante » est pratiquée soit comme traitement de stérilisation au stade préterminal dans le conditionnement définitif, qui sera alors suivi d'un traitement de stérilisation, soit en phase finale avec conditionnement dans des conditions aseptiques, non suivie dans ce cas de stérilisation.

Du point de vue terminologique on appelle :

- filtration un procédé qui ne laisse pas passer les particules dont une dimension est supérieure à 10 μm ;
- microfiltration l'ensemble des procédés dont les limites d'efficacité sont comprises entre 10 μm et 0,02 μm . A partir de 0,2 μm on parle de filtration « stérilisante » ;
- l'ultrafiltration commence en deçà de 0,02 μm , c'est le domaine de l'osmose inverse¹, et d'autres procédés.

1 - Lorsque deux solutions ayant des concentrations ioniques différentes sont séparées par une membrane perméable, le phénomène d'osmose, est celui qui va permettre l'égalisation des concentrations ioniques par le passage au travers de la membrane des ions où ils sont en concentration plus élevée vers le côté où ils sont en concentration moins élevée. La pression osmotique de part et d'autre de la membrane est proportionnelle à la différence des concentrations de chaque côté de la membrane.

Lorsqu'on applique une surpression d'un côté de la membrane, par exemple celui où la concentration ionique est la moins élevée, on peut inverser le phénomène d'osmose, c'est-à-dire faire migrer les ions vers la solution qui se concentrera aux dépens de la solution située de l'autre côté de la membrane et dont la concentration ionique s'appauvrira d'autant. Pour obtenir un effet significatif de migration les pressions appliquées sont de l'ordre de quelques dizaines de bars. L'osmose est dite « inverse » parce que sans pression le phénomène naturel consiste en une égalisation progressive des concentrations ioniques, alors que grâce à la surpression c'est la concentration ionique de la solution la plus diluée qui diminuera.

A titre de repères les plus petites bactéries ont des dimensions de l'ordre de $0,5 \mu\text{m}$, les dimensions des plus petits virus sont de l'ordre de $0,1 \mu\text{m}$, les pyrogènes ont des dimensions comprises entre $0,1 \mu\text{m}$ et $0,005 \mu\text{m}$.

Il n'est pas dans notre propos d'étudier plus en détail ce procédé très employé dans l'industrie. La filtration stérilisante se pratique aux travers de disques ou de cartouches contenus dans ou sur des supports appropriés. L'ensemble filtre et conteneur est toujours lui-même stérilisable. Les filtres sont fabriqués avec des matériaux très divers : esters de cellulose, polyamides, polysulfonates, ou des matériaux composites.

Dans la pratique la filtration est étagée ; par exemple avant leur conditionnement dans le contenant final les solutés injectables passent successivement au travers d'un filtre de $1 \mu\text{m}$ puis de deux filtres de $0,2 \mu\text{m}$.

STÉRILISATION EN CONTINU

Dans le domaine des dispositifs médicaux, en France le seul procédé actuellement utilisé pour la stérilisation en continu est celui par rayonnements ionisants si l'on excepte deux installations de stérilisation en continu de solutés injectables de grand volume conditionnés en flacons de verre.

Il existe en France quelques stérilisateur à chargement et déchargement automatisés, mais il s'agit encore de stérilisation par lots.

Les techniques de la stérilisation en continu sont essentiellement le domaine de l'industrie agro-alimentaire dont les volumes à stériliser sont d'un ordre de grandeur notablement supérieur à celui de l'industrie pharmaceutique (au moins dix fois plus grand).

Il faut, ici, introduire une distinction fondamentale entre les procédés dans lesquels on effectue la stérilisation dans leur conditionnement final et ceux qui permettent la stérilisation en continu de liquides qui seront ensuite conditionnés de façon aseptique.

Les appareils de la première catégorie sont :

- Soit des tours utilisant la pression barométrique, à la manière des cloches renversées sur des cuves à eau, par exemple le procédé STORK ;
- Soit des « autoclaves » possédant des systèmes d'entrée et de sortie par des sas, par exemple le procédé STERILMATIC développé par la société FMC.

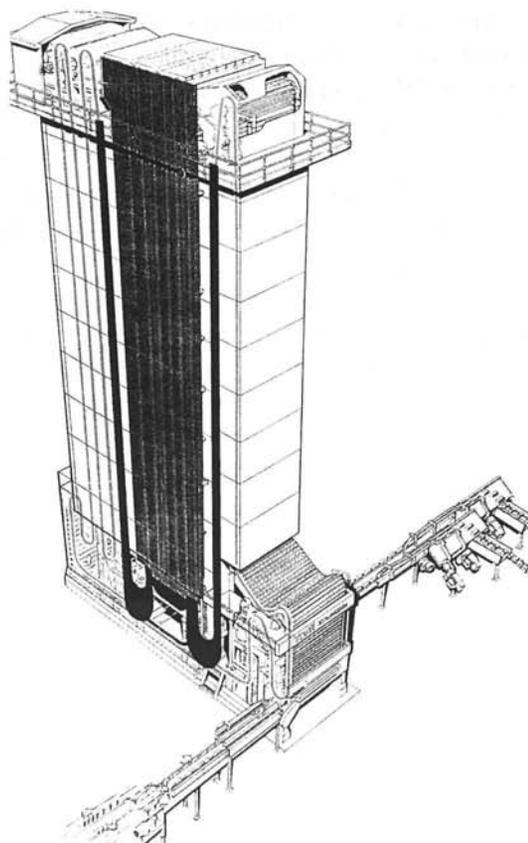


Figure 6 : Tour hydrostatique (document Stork).

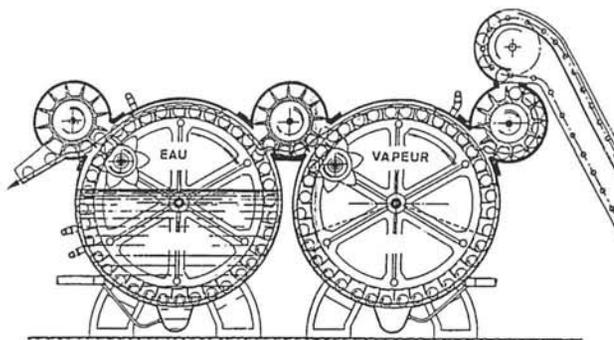


Figure 7 : Système de sas d'un autoclave à chargement continu (document FMC).

D'autres procédés ont donné lieu à quelques applications, sans lendemain.

Nous avons de bonnes raisons de penser que dans cette catégorie de stérilisateur en continu se développeront prochainement les « **tunnels micro-ondes** » qui apporteront une solution nouvelle très élégante, très simple et très fiable pour ce mode de stérilisation tant dans l'industrie pharmaceutique que dans l'industrie agro-alimentaire.

Les appareils de la deuxième catégorie (effectuant un traitement thermique suivi par une opération de conditionnement aseptique) fonctionnent suivant trois techniques très différentes.

Les deux premières, bien connues, sont l'injection de vapeur et les échangeurs (à plaques ou tubulaires).

Ces derniers servent en particulier à la stérilisation UHT du lait.

La troisième technique, la plus récente, utilise le chauffage conductif direct. Le tube dans lequel circule le produit à stériliser est chauffé par effet Joule direct.

Afin d'optimiser le rendement énergétique certains appareils sont des combinaisons judicieuses d'échangeurs en amont pour le préchauffage, de tubes conductifs, et d'échangeurs en aval pour le refroidissement du produit.

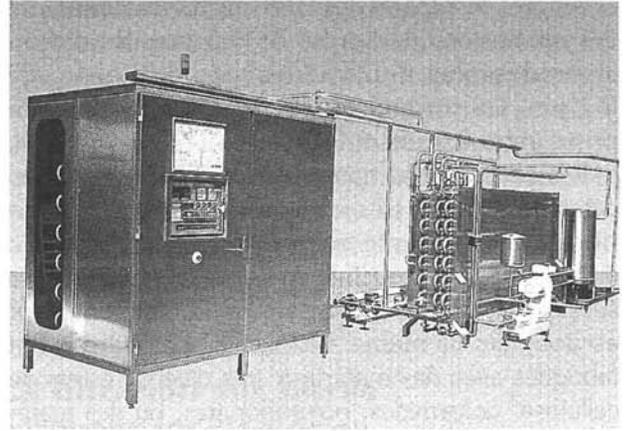


Figure 8 : Procédé ACTIJOULE (document ACTINI).

Les contrôles de stérilisation et de stérilité

NATURE DES CONTRÔLES

Personne ne doute qu'une stérilisation de bonne qualité n'aille de pair avec des méthodes de contrôle efficaces.

La nature humaine est telle, que l'on apprécie souvent la qualité par les sens et, en particulier, par la vue. Malheureusement, il n'existe aucun moyen visuel pour différencier un objet stérile d'un autre qui ne l'est pas.

Le degré d'inactivation des micro-organismes par les agents chimiques ou les méthodes physiques utilisés pour stériliser les *dispositifs médicaux* étant représenté par une loi logarithmique, il persistera toujours une probabilité finie de survie d'un micro-organisme quelle que soit l'efficacité du traitement appliqué.

La stérilité de la population des produits traités est définie en termes de probabilité d'existence d'un produit non stérile dans cette population. Le taux de cette probabilité, appelée NAS (**N**iveau d'**A**ssurance de **S**térilité), a été fixée par la norme EN 556 à 10^{-6} . Ce niveau est si bas qu'il n'est pas possible, sauf à analyser toute la population traitée, ce qui est dénué d'intérêt, de le certifier en analysant des échantillons du produit fini.

Le pharmacien, celui qui engagera sa responsabilité en qualifiant « stérile » un produit après traitement de stérilisation, ne peut fonder son appréciation que sur la validation du procédé de stérilisation avant sa mise en application, la surveillance de son fonctionnement en routine, conforme aux bonnes pratiques de fabrication et de stérilisation, et la surveillance de l'entretien du stérilisateur.

La surveillance du procédé fait appel au contrôle des paramètres qui le régissent : temps, température, concentration de l'agent stérilisant

(saturation de la vapeur, concentration de l'agent alkylant : aldéhyde formique, oxyde d'éthylène, humidité relative, etc.).

Il incombe également au pharmacien d'accorder une attention particulière à un certain nombre de facteurs, notamment à la *charge microbienne* (biocharge) des matières premières et/ou des composants réceptionnés, à leur stockage ultérieur, ainsi qu'à la maîtrise de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué, assemblé et conditionné.

Les pharmaciens sont ainsi dans l'obligation de qualifier leurs stérilisateurs, en effectuant l'ensemble des opérations récapitulées sur le tableau de la figure 4 du chapitre 3 page 58, et d'exercer un contrôle de routine des procédés et modes opératoires de stérilisation selon les spécifications définies dans les normes EN 550, EN 552 et EN 554 selon que l'agent stérilisant est l'oxyde d'éthylène, ou un rayonnement ionisant, ou la vapeur d'eau. La validation des modes opératoires de stérilisation présuppose que le stérilisateur est conforme à des spécifications appropriées.

Ces spécifications appropriées font l'objet de la norme EN 285 pour les stérilisateurs à vapeur d'eau de volume supérieur à 54 litres, et pour les stérilisateurs à oxyde d'éthylène du projet de norme pr EN 1422.

Cette approche de la qualité « stérile » signifie que l'on doit fixer des conditions permettant d'obtenir **un degré suffisant de sécurité pour tous les cycles** qui seront effectués jusqu'à ce que l'on procède à une **revalidation**. Cela suppose que l'on exerce une surveillance de la *charge microbienne* et comme celle-ci ne peut être déterminée à chaque fois, et encore moins pour chaque objet, ce paramètre difficilement contrôlable oblige à imposer des marges importantes de sécurité.

ORGANISATION DES CONTRÔLES

Le concept **d'assurance de la qualité** qui s'est développé dans toutes les branches industrielles, ces vingt dernières années, doit s'appliquer en priorité à cette activité essentielle à l'hôpital : la stérilisation.

La fonction contrôle est exercée à l'hôpital par diverses personnes (pharmacien, hygiéniste, bactériologiste, etc.) ou groupe de personnes (Comité de lutte contre les infections nosocomiales).

Dans les hôpitaux modernes, au centre de cette fonction, se trouve le personnel de la stérilisation centrale, encadré, en général, par une infirmière responsable. A l'autre bout de la chaîne, se trouve la personne soignante. Chacun des maillons de cette chaîne exerce une responsabilité. L'ensemble du contrôle doit être effectué sous l'autorité d'un responsable unique, dont le rôle est aussi d'assurer la communication entre tous les maillons.

En général, chaque objet soumis à la stérilisation est étiqueté. L'étiquette porte au moins le numéro du lot, la date de péremption, et éventuellement d'autres indications dont l'identification de l'appareil utilisé. Ces renseignements sont répertoriés sur un registre ou sur un support informatique qui comportera également la désignation de l'appareil utilisé et la référence aux enregistrements des paramètres physiques : pression, température, temps, de manière à assurer la traçabilité des objets. Une colonne est également prévue pour les observations.

Cette méthode est la plus sûre pour assurer la traçabilité des objets soumis à la stérilisation.

Chaque responsable est libre de choisir les moyens utilisés pour les contrôles, avant, pendant et après le cycle de stérilisation, ainsi que leur périodicité.

Il est essentiel de bien faire la distinction entre **contrôle de la stérilité** du produit et **contrôle du procédé** de stérilisation.

TABLEAU I
CONTRÔLES DE STÉRILISATION
ET DE STÉRILITÉ

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

Le contrôle du procédé peut être abordé de deux manières : le contrôle des paramètres physiques et

physico-chimiques, et le contrôle par indicateurs biologiques.

Le contrôle des paramètres physiques et physico-chimiques peut lui-même être réparti en deux groupes :

- Le contrôle par les appareils de mesure : thermomètres, manomètres, minuteries, appareils à cadran ou digitaux, enregistreurs.
- Le contrôle par les indicateurs chimiques capables de donner des indications sur un ou plusieurs paramètres physiques : température, temps, concentration de l'agent stérilisant.

Quelles sont les limites respectives de ces contrôles ?

Tous les appareils de mesures physiques, mécaniques ou électriques peuvent être sujets à des défaillances, sans que l'utilisateur en soit averti, et il est dangereux d'être excessivement confiant dans une lecture qui peut être erronée. Lorsque l'opérateur s'aperçoit du défaut, il est souvent trop tard pour récupérer les charges qui n'ont pas été convenablement traitées.

Ces appareils de mesure ont, également, pour inconvénient important, de ne donner des indications que sur les conditions régnant dans l'enceinte, et non à l'endroit de la réaction d'inactivation biologique, puisque les capteurs ne peuvent pas être placés facilement au cœur des charges.

Les indicateurs chimiques et biologiques ne présentent pas cet inconvénient, car étant de tout petit volume, ils peuvent, eux, être placés au cœur même des charges. Ils ont également l'avantage de donner des indications immédiatement après la stérilisation ; par contre, ils ne réagissent pas tous en fonction des trois paramètres à contrôler. Il est nécessaire de s'assurer que l'indicateur, quel que soit le nombre de paramètres contrôlés, est fiable c'est-à-dire donne des résultats reproductibles. Le certificat d'assurance de la qualité de l'indicateur doit être donné par son fournisseur.

L'un des inconvénients des contrôles biologiques réside dans le temps nécessaire pour connaître le résultat.

Le contrôle de l'état stérile, défini par un NAS de 10^{-6} , correspond à un si haut niveau de qualité qu'il est impossible de certifier la stérilité à partir d'essais pratiques sur des échantillons soumis à la stérilisation. Voici ce qui était écrit dans la IX^e édition de la *Pharmacopée Française*, aujourd'hui remplacée par la X^e édition (1993) :

« 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. Le degré de garantie assurée par l'absence d'unités contaminées dans l'échantillon est, quant à la qualité du lot, fonction de l'efficacité du plan d'échantillonnage adopté. L'extension de ce résultat à tout un lot de produit requiert la certitude que le produit a été préparé dans des conditions homogènes.

Il est évident que cela dépend des précautions prises au cours de la fabrication. Pour les produits soumis à un procédé de stérilisation dans leurs récipients définitifs et scellés, **la preuve physique**, biologiquement fondée et basée sur un document établi automatiquement, 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**.

L'essai de stérilité reste cependant la seule méthode analytique qui convienne aux produits préparés dans des conditions aseptiques, et en outre, il **constitue dans tous les cas la seule méthode analytique dont puissent disposer les différentes instances amenées à contrôler la stérilité d'un produit.** »

La proposition de modification (juin 1994) de la Pharmacopée Européenne va plus loin (IX.1 – Méthodes de stérilisation) :

« Le concept de Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) n'a été jugé applicable qu'à la stérilisation par la chaleur ou par irradiation. Il est proposé d'autoriser la libération paramétrique pour ces deux méthodes, et de recourir aux valeurs de F pour la stérilisation par la vapeur.

La stérilisation par filtration est admise à condition que le procédé employé soit validé au moyen d'une épreuve microbienne (challenge). La Pharmacopée aura à établir à cet effet un micro-organisme d'essai approprié.

Il est également proposé de modifier le texte actuel sur le traitement aseptique en y indiquant l'objectif d'un tel traitement et les moyens d'atteindre cet objectif. La réalisation d'un essai de stérilité, en complément des méthodes et précautions prescrites a été jugée nécessaire. **En cas de stérilisation terminale, par contre, il n'y a pas lieu de rendre obligatoire cet essai¹**, mais la préparation doit bien sûr y satisfaire s'il est effectué. »

De son côté, la Pharmacopée Américaine (USP XXII) reconnaît qu'il est difficile par le test de stéri-

lité de détecter une contamination microbienne si celle-ci est relativement faible eu égard au petit nombre d'articles qui sont examinés. Il y est écrit, en outre, qu'une assurance de qualité bien menée tout au long d'une chaîne de production est capable de procurer des résultats beaucoup plus fiables, et une certitude plus importante que le contrôle de stérilité.

LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE

Ceci amène naturellement au concept de libération paramétrique des produits soumis au traitement de stérilisation. Les normes de la série 550 ont défini la libération paramétrique de la façon suivante :

« Déclaration selon laquelle le produit est reconnu comme étant « stérile » sur la base des données du traitement physique et non pas sur la base d'essais d'échantillons ou des résultats fournis par les indicateurs biologiques ».

La libération paramétrique suppose la maîtrise totale de la contamination initiale, la maîtrise totale du pilotage du cycle de stérilisation ainsi que la documentation complète de tous les tests préalables qui prouvent la **réalité des valeurs des différents paramètres ainsi que leur homogénéité dans toute la charge**.

Cette dernière remarque justifie celle déjà notée au chapitre 9 page 127.

CONTAMINATION INITIALE OU CHARGE MICROBIENNE (BIOCHARGE)

L'estimation de la charge microbienne, c'est-à-dire de la population de micro-organismes viables sur un produit, avant stérilisation, est partie intégrante des procédures de *validation* et de contrôle de routine des procédés de stérilisation des *dispositifs médicaux*. Cette estimation fait l'objet d'un projet de norme européenne pr EN 1174, qui comprend quatre parties (rédaction d'août 1993) :

- pr EN 1174-1 : Exigences
- pr EN 1174-2 : Guide d'application
- pr EN 1174-3 : Guide des méthodes de validation des techniques microbiologiques
- pr EN 1174-4 : Guide des techniques statistiques (en préparation).

1 – Souligné par l'auteur.

En introduction, ce projet précise « qu'il importe pour avoir des procédures de validation et de contrôle de routine des procédés de stérilisation qui soient efficaces, d'être attentif à la charge microbienne, **à la fois en termes de nombre, d'identité et de propriété microbienne...** Il importe également d'accorder une attention particulière à la charge microbienne (biocharge) des **matières premières** et/ou des **composants réceptionnés, à leur stockage ultérieur** ainsi qu'à la maîtrise de l'**environnement** dans lequel le produit est fabriqué, assemblé et conditionné ».

(Le projet de norme pr EN 1174 n'est pas applicable à la surveillance microbiologique de l'environnement, celle-ci fera l'objet de normes spécifiques en cours de préparation.)

« Il est **impossible** de déterminer la charge microbienne avec exactitude... Des exercices de validation sont réalisés pour lier ce comptage à une charge microbienne estimée sur une matière ou un produit en lui appliquant un facteur de correction. »

« L'estimation de la charge microbienne d'un dispositif médical comporte quatre parties distinctes :

- a) le retrait de micro-organismes des dispositifs médicaux ;
- b) le transfert de ces micro-organismes isolés dans des conditions de récupération ;
- c) le dénombrement des micro-organismes aux caractéristiques suivantes ;
- d) l'application de facteur(s) de correction. »

Parmi les références à d'autres normes, le projet de norme pr EN 1174 fait explicitement référence à la norme EN 45001 titrée : *Critères généraux concernant le fonctionnement des laboratoires d'essais.*

Du guide d'application prEN 1174-2, on ne retiendra que le déroulement séquentiel de toute technique d'estimation de la contamination microbiologique illustré dans la figure ci-dessous :

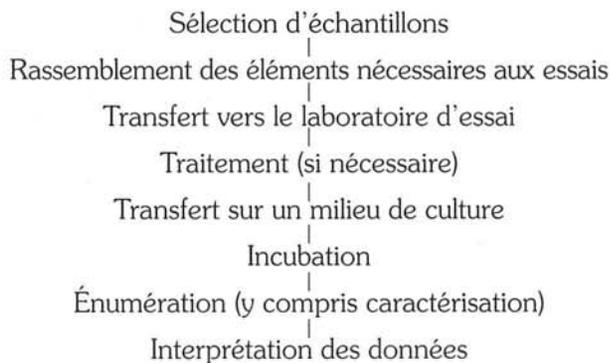


Figure 1 : Déroulement séquentiel de l'estimation de la contamination microbiologique.

Chacune de ces étapes est décrite dans ce guide, et doit elle-même être **validée**.

A propos de la fréquence d'échantillonnage, ce guide précise que : « l'échantillonnage peut être effectué avec une fréquence basée sur le temps, par exemple **mensuellement**, ou fondée sur le volume de production, c'est-à-dire selon des lots alternés... La fréquence des estimations de la charge microbienne devrait permettre de déceler toute modification de charge microbienne due, par exemple, aux variations saisonnières, à des changements de fabrication ou de matériaux... Dès qu'un niveau de confiance est atteint, cette fréquence peut être réduite afin de procéder à une surveillance de routine du procédé. »

La partie 4 de cette norme, en préparation, traitera de façon plus précise de la fréquence des estimations.

Seule la partie 1 : Exigences générales a un caractère normatif auquel le laboratoire d'essai devra se conformer pour l'exécution correcte de la validation. En revanche, les parties 2, 3 et 4 ne sont que des guides élaborés à titre informatif, c'est-à-dire qu'ils ne contiennent aucune prescription obligatoire. Notamment, il est possible d'utiliser des techniques autres que celles mentionnées dans la partie 3 du projet de cette norme.

Il est précisé une nouvelle fois que ce travail « **nécessite un personnel formé et qualifié** ».

Dans la pratique, les germes sont récupérés sur une membrane par une technique adéquate et validée, puis ils sont mis en culture dans des conditions validées et les colonies auxquelles ils ont donné naissance sont dénombrées. Le nombre obtenu est ensuite affecté d'un coefficient de correction qui tient compte du taux de récupération (en principe le plus bas) lui-même évalué par la répétition de plusieurs essais.

Les durées d'incubation allant de 48 heures à 5 jours, cet essai autorise la libération paramétrique dans un délai ne dépassant pas une semaine.

Une méthode beaucoup plus rapide, utilisée en contrôle de routine est l'**épifluorescence**. Celle-ci consiste à mettre en contact les micro-organismes avec une solution d'acridine orange pendant 5 minutes à 35 °C. La solution est filtrée (0,2 µm) sous vide, le filtre est ensuite examiné humide au microscope sous lumière monochromatique en épifluorescence. Le filtre apparaît de couleur vert foncé, les micro-organismes susceptibles de se développer sont oranges ou jaunes, les germes non viables qui ne peuvent plus se

LES INDICATEURS PHYSICO-CHIMIQUES

multiplier sont de couleur vert clair, de sorte que l'on peut facilement les classer et les compter.

Bien qu'il n'y ait aucune raison d'établir un *distingo* entre la stérilisation des dispositifs médicaux dans l'industrie et dans la pratique hospitalière, il est clair que la norme EN 1174 a été écrite avec pour toile de fond la pratique industrielle. Encadrée dans des exigences strictes et définies la pratique industrielle est plus simple que la pratique hospitalière, parce que dans le premier cas les lots sont homogènes et la contamination initiale est faible, par exemple 10^1 ou 10^0 . Dans le deuxième cas, les lots sont très souvent hétérogènes et la contamination initiale est inconnue et peut être sensiblement plus élevée malgré les traitements préalables à la stérilisation exposés au chapitre 6. Dans ce deuxième cas la validation des cycles fait largement appel aux indicateurs physico-chimiques décrits ci-après, et à la surstérilisation paramétrique.

Le niveau de contamination initiale des dispositifs médicaux est très variable : depuis moins d'un micro-organisme par dispositif jusqu'à 10^9 dans certains cas de matériaux de provenance animale. Cette diversité est représentée sur la figure suivante :

Matière première d'origine animale	<input type="text"/>	10^7 à 10^9
Champ opératoire	<input type="text"/>	10^5
Perfuseur	<input type="text"/>	$5 \cdot 10^2$
Implant orthopédique	<input type="text"/>	10
Stimulateur cardiaque	<input type="text"/>	5
Seringue	<input type="text"/>	0,5

Figure 2 : Contamination initiale de certains dispositifs médicaux avant stérilisation, (selon E.V. Hoxey, Kilmer Conference 1993, vol. VI, p. 178).

Il en résulte qu'il n'est pas possible d'imposer une méthode unique pour déterminer la contamination initiale d'un objet à stériliser. Chaque méthode doit être choisie en fonction du produit testé et de sa méthode d'élaboration, c'est pourquoi le projet de norme pr EN 1174 prévoit qu'il est possible d'utiliser d'autres méthodes que celles décrites dans ce texte, du moment que celles-ci aient été convenablement validées.

La normalisation européenne désigne ces indicateurs sous le terme générique de **systèmes non biologiques destinés à être utilisés dans les stérilisateurs** . Ces systèmes font l'objet du projet de norme pr EN 867, qui est soumis au vote formel des membres du CEN depuis décembre 1993. Ce projet comporte trois parties :

- pr EN 867-1 intitulée : Exigences générales
- pr EN 867-2 intitulée : Indicateurs de procédé (classe A)
- pr EN 867-3 intitulée : Spécification pour les indicateurs de la classe B destinés à être utilisés dans l'essai Bowie-Dick.

Les systèmes d'essais biologiques sont traités séparément dans le projet de norme pr EN 866, ils seront exposés pages 172 et suivantes.

En introduction, le projet de norme EN 867 précise que :

« Les indicateurs non biologiques ne sont pas conçus pour être utilisés dans un procédé autre que celui spécifié. »

« La performance d'un indicateur non biologique peut être influencée par les conditions de stockage avant l'utilisation, les méthodes d'utilisation et les conditions de stockage après exposition au procédé. »

« Lorsqu'une variable physique et/ou chimique d'un procédé de stérilisation se situe en dehors de ses limites spécifiées, un cycle de stérilisation devrait toujours être considéré comme insatisfaisant, quels que soient les résultats obtenus à partir des indicateurs non biologiques. »

Exigences générales

L'objet de la partie 1 de la norme est de spécifier : **« les exigences générales pour des indicateurs... qui sont utilisés pour surveiller la présence ou l'obtention d'une ou plusieurs des variables exigées pour un procédé de stérilisation satisfaisant. »**

Parmi les exigences générales, il est écrit notamment que :

« Le fabricant doit établir, documenter et maintenir un système formel de qualité. »

« La modification qui s'opère après exposition de l'indicateur aux conditions spécifiées doit être

clairement visible à l'œil nu et doit correspondre au passage d'une coloration claire à une coloration foncée ou à une coloration nettement différente. »

« Chaque indicateur doit être clairement marqué par le type de procédé pour lequel il est prévu de l'utiliser et de la **classe** d'indicateur telle que définie dans la présente norme. »

Ces différentes classes repérées par une lettre de A à E sont répertoriées dans le tableau ci-après :

Les exigences concernant l'étiquetage et le mode d'emploi sont les suivantes :

« L'étiquette de chaque emballage renfermant des indicateurs, ou la notice d'information technique fournie avec l'emballage doit indiquer :

a) le procédé pour lequel l'indicateur est conçu

b) la modification qui doit se produire, et, pour les indicateurs à changement de coloration des exemples du domaine de coloration escompté à la fois pour les indicateurs modifiés et les indicateurs non modifiés,

c) les conditions minimales exigées pour effectuer le changement,

d) les conditions de stockage,

e) la date d'expiration dans les conditions de stockage spécifiées,

f) un code unique à partir duquel l'historique de la fabrication peut être retracé,

g) toutes les instructions spécifiques d'utilisation quelconques, essentielles pour garantir un fonctionnement correct de l'indicateur,

h) toutes les substances ou conditions perturbatrices quelconques, dont on sait qu'elles ont une influence négative sur la performance de l'indicateur,

i) toutes les précautions de sécurité exigées pendant l'utilisation,

j) le nom et l'adresse du fabricant ou du fournisseur,

k) les conditions de stockage pour l'indicateur après utilisation,

l) la nature de toutes modifications susceptibles de se produire pendant le stockage pour des indicateurs complètement ou incomplètement modifiés. »

Par ailleurs, il est exigé que l'état de l'indicateur « reste inchangé visuellement pendant une période non inférieure à six mois à partir de la date d'utilisation... »

TABLEAU II
LES DIFFÉRENTES CLASSES D'INDICATEURS

Classe	Dénomination des indicateurs	Utilisation	Type de réponse
A	de procédé	contrôler l'exposition de paquets isolés au procédé de stérilisation	réaction de point limite définie
B	destinés à être utilisés dans des essais spécifiques	procédure d'essai spécifique définie dans la norme relative au stérilisateur ou à la stérilisation applicable	réponse graduée ou ou réaction de point limite définie
C	à variable unique	surveiller l'obtention de la valeur requise d'une variable critique	id.
D	à variables multiples	surveiller l'obtention de la valeur requise de deux ou plusieurs variables critiques	id.
E	d'intégration	fournir un point limite de réaction à des combinaisons définies des variables critiques à un niveau satisfaisant	id.

Exigences pour les indicateurs de procédé (classe A)

La partie 2 (pr EN 867-2) concerne les indicateurs de procédé classés A. Les exigences de performance de ces indicateurs sont récapitulées dans le tableau III.

Le tableau IV récapitulant la plupart des indicateurs de passage disponibles actuellement sur le marché français a été emprunté à la Revue Dossier éditée par le CNIMH (1994) Tome XV, 1 sous le titre : *Méthodes de stérilisation*, sous-titre : Applications en milieu hospitalier, rédigé par C. Fargeot.

De nouveaux indicateurs performants sont mis régulièrement sur le marché, par conséquent l'ensemble des indicateurs cités dans le tableau IV n'en constitue pas une liste exhaustive.

Le tableau V, récapitulant la plupart des intégrateurs disponibles actuellement sur le marché français, est extrait de la même revue.

Le test de Bowie-Dick

Que ce soit pour la recherche de conformité, ou pour les essais de performance de routine des stériliseurs à vapeur à usage hospitalier, par la fréquence (quotidienne) de son emploi et son universalité, le test de Bowie-Dick tient une place privilégiée.

Ce test est pratiqué dans les stériliseurs à vapeur d'eau utilisant un **vide poussé** afin de mettre en évidence l'extraction réussie de l'air autorisant la pénétration rapide et uniforme de la vapeur d'eau dans le paquet d'essai. Cet essai est décrit dans deux normes, la norme EN 285 concernant les stériliseurs à vapeur d'eau de grand volume ($V \geq 54$ litres) et le projet de norme pr EN 867-3 spécialement consacré à la spécification pour les indicateurs de la classe B.

On ne mentionnera ici que des extraits parmi les plus importants de la norme EN 285 sur la pratique de l'essai, renvoyant l'utilisateur au texte intégral du projet de norme pr EN 867-3, surtout utile au fabricant de l'indicateur pour l'essai de Bowie-Dick, où sont précisés de façon très détaillée les performances, les modes d'emballage, d'étiquetage, et les niveaux d'assurance qualité exigibles pour ces indicateurs.

TABLEAU III
EXIGENCES POUR LES INDICATEURS DE LA CLASSE A

Conditions d'observation - valeurs des paramètres Procédé de stérilisation	Pas de modifications ou modifications nettement différentes	Pas de changement complet prouvant l'exposition au procédé	Preuve visuelle évidente d'exposition au procédé
Vapeur d'eau (VAP)	Chaleur sèche $T = 140\text{ °C}$ $t = 30\text{ min}$	$T = 121\text{ °C}$ avant $t = 3\text{ min}$	à $T = 121\text{ °C}$, $t < 10\text{ min}$ et à $T = 134\text{ °C}$, $t < 2\text{ min}$
Oxyde d'éthylène (OE)	$ OE = 0$ $T = 60\text{ °C} \pm 2\text{ K}$ $HR = 85\%$ $t > 90\text{ min}$	$ OE = 600 \pm 30\text{ mg/l}$ $HR = 60 \pm 10\%$ $T = 30\text{ °C} \pm 1\text{ K}$	
		avant $t = 15\text{ min}$	$t < 30\text{ min}$
Rayonnement ionisant (IRRA)	I UV (240-280 nm) intensité $> 330\text{ NW/cm}^2$ à distance $< 152\text{ mm}$ $t > 120\text{ min}$	avant dose = 5 kGy	dose $< 10\text{ kGy}$
Chaleur sèche (SEC)		$T = 160\text{ °C} \pm 2\text{ K}$	
		avant $t = 20\text{ min}$	$t < 40\text{ min}$
VAP/ Formaldéhyde (FORM)	Vapeur d'eau saturée sèche et chaleur sèche $T = 80\text{ °C} \pm 2\text{ K}$ $t > 90\text{ min}$	$ HCHO = 10 \pm 2\text{ mg/l}$ en milieu de vapeur d'eau $T = 70\text{ °C} \pm 2\text{ K}$	
		avant $t = 5\text{ min}$	$t < 20\text{ min}$

TABLEAU IV
QUELQUES INDICATEURS DE PASSAGE DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

Méthode de stérilisation	Dénomination	Fournisseur	Caractéristiques
Stérilisation par la chaleur sèche	Ruban adhésif 1226 Tube de Browne Dry Star	3 M Santé DEC Ansell	Changement de couleur à l'obtention du point de fusion
Stérilisation par la vapeur d'eau	Ruban adhésif Ruban adhésif 1222 Steam 121 TPS Steam 134 TPS Sachet avec indicateur imprimé	Wuhrlin Soplamed 3 M Santé Ansell Wuhrlin Soplamed	Changement de couleur en présence de vapeur d'eau
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène	Ruban adhésif Ruban adhésif 1224 Ruban adhésif Sachet avec indicateur imprimé	Wuhrlin Soplamed et SPS 3 M Santé SIMS Wuhrlin Soplamed	Changement de couleur en contact du gaz (indépendamment de la concentration en gaz)
Stérilisation par rayonnement γ et électrons accélérés		Avery (revendeur)	Pastille de PVC+indicateur coloré (hélianthine) virant au rouge au contact du rayonnement (acidification du milieu par formation d'acide chlorhydrique)
Stérilisation par le formaldéhyde	Pastilles adhésives Formol Star	Browne/ DEC Ansell	Changement de couleur au contact du gaz
Stérilisation par plasma	Ruban adhésif Bandelettes	Jonhson & Johnson Medical	Changement de couleur en présence d'eau oxygénée

Selon C. Fargeot Dossier CNIMH (1994) XV, 1 - Méthodes de Stérilisation p. 20.

TABLEAU V
QUELQUES INTÉGRATEURS DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

Méthode de stérilisation	Dénomination	Fournisseur	Caractéristiques
Stérilisation par la chaleur sèche	Tube de Browne Dry Heat	DEC SIMS	Changement de couleur étiquette adhésive virant du brun au noir (temps + température)
Stérilisation par la vapeur d'eau	- TST - Steri Control - Chemdi - Comply - Steam Star - Intégraph - Universal Sericontrol - Thermalog - Sterigage	- DEC - LSSA - AMSCO - 3 M Santé - Ansell - Techmédica - SIMS - Négrier - Bio-Industry	Intégrateur dont le virage tient compte du temps, de la température et de la présence de vapeur d'eau Intégrateurs à fusion-migration tenant compte du temps et de la température
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène	- Sterigage OE - Oxy test - Thermalog G - Oxystar - ETO Test - Chemdi gaz - Gaz Chex - Sterilometer Plus EO	- Bio-Industry - LSSA - Négrier - Ansell - DEC - AMSCO - SIMS	Aucun n'intègre la totalité des paramètres à contrôler. Il faut leur adjoindre les couples : Indicateur de passage+ Indicateur biologique
Stérilisation par le rayonnement γ et les électrons accélérés	- Red Perspex - Amber Perspex	- pour les doses de 0,4 à 5 Mrad - pour les doses de 0,1 à 2 ou 3 Mrad	Rectangle de Plexiglas s'assombrissant sous l'effet du rayonnement. La variation de la densité optique est proportionnelle à la dose absorbée
Stérilisation par le formaldéhyde	Browne Formaldehyde Control Formaldehyde test	DEC SIMS	Permet le contrôle de la durée du cycle, de la température, de la concentration efficace en gaz et en vapeur saturée Intègre les 4 paramètres
Stérilisation par plasma	Pas d'intégrateur		

Selon C. Fargeot Dossier CNIMH (1994) XV, 1 - Méthodes de Stérilisation p. 21.

Ces dispositifs sont ainsi désignés car ils permettent de contrôler l'ensemble des paramètres dont dépend l'efficacité de la stérilisation. Ce sont ceux qui sont les plus communément employés. Ils apportent une réponse précise, immédiate, *in situ*, et au moindre coût.

Le paquet d'essai standard

C'est le même paquet qui est utilisé pour les essais de Bowie-Dick : essai de charge standard, essais du détecteur d'air, ou essai de siccité de charge textile.

Il est constitué de champs en coton pur de dimensions approximatives 90 cm x 120 cm dont le nombre de fils de chaîne et de trame sont précisés dans la norme EN 285.

Les champs doivent être lavés, ne pas subir de traitement après lavage, être séchés, puis aérés pendant au moins une heure.

Après aération, les champs sont pliés aux dimensions approximatives de 22 cm x 30 cm puis empilés jusqu'à une hauteur de 25 cm environ. Le paquet est enveloppé dans un tissu similaire maintenu par un ruban adhésif.

Le poids total du paquet doit être de $7 \text{ kg} \pm 10 \%$.

La méthode d'essai

Effectuer un premier cycle de stérilisation, la chambre du stérilisateur étant vide, en sélectionnant le programme textile et une température de stérilisation de 134 °C.

Retirer l'emballage du paquet d'essai standard, placer l'indicateur dans le champ situé au centre approximatif du paquet, et remballer celui-ci. Cet indicateur est de la classe B (pr EN 867-1).

Placer le paquet sur un support situé à une hauteur comprise entre 100 et 200 mm au-dessus du fond de la chambre et au centre géométrique de celle-ci.

Effectuer un cycle de stérilisation conformément aux instructions du fabricant.

Résultat de l'essai

A la fin de l'essai, l'indicateur chimique doit présenter un changement de couleur uniforme dans sa totalité.

Le projet de norme pr EN 867-3 précise que :

« La présence d'air à l'intérieur du paquet, due soit à une phase d'extraction d'air efficace, à une fuite d'air pendant cette phase ou la présence de gaz non condensables dans l'alimentation en vapeur d'eau sont des conditions qui peuvent entraîner l'échec de l'essai. »

« Un échec de l'essai de Bowie-Dick ne permet pas de conclure avec certitude que le

défaut présent dans le stérilisateur est dû à une rétention d'air, à une fuite d'air ou à la présence de gaz non condensables, d'autres causes d'échec pouvant devoir être recherchées. »

« Le résultat de l'essai peut également être influencé par d'autres facteurs qui inhibent la pénétration de la vapeur d'eau. L'essai ne démontre pas nécessairement l'obtention de la température requise ou le maintien de cette température pendant le temps nécessaire pour réaliser la stérilisation. »

Ce test, d'utilisation universelle, est irremplaçable pour démontrer une condition essentielle du succès de la stérilisation : la pénétration uniforme de la vapeur jusqu'au cœur de la charge.

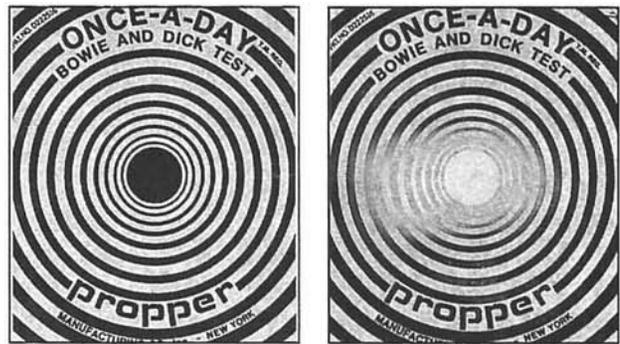


Figure 3 : Résultats de tests de Bowie-Dick.

La partie 3 de la norme ne contient pas moins de 10 annexes (A à J) pour ne laisser dans l'ombre aucun point susceptible d'être l'objet de controverse quant à l'interprétation du test.

On trouve sur le marché des **paquets-tests prêts à l'emploi**. Ceux-ci sont d'un usage très commode en contrôle de routine, et leur coût les



Figure 4 : Paquets prêts à l'emploi pour test Bowie-Dick (document BROWNE).

rend très compétitifs, eu égard au coût de main-d'œuvre correspondant au temps passé pour l'essai décrit dans la norme EN 285, ce dernier étant néanmoins le seul qui soit applicable pour la recherche de conformité. C'est pourquoi il est conseillé de valider chaque type de paquet-test par comparaison avec celui décrit dans la norme.

Contrôle complémentaire de la température

La pénétration de la vapeur au cœur de la charge étant ainsi démontrée, il suffirait de s'assurer que la température dans l'ensemble de la charge est partout

au moins égale à la température de stérilisation. Le moyen le plus simple et le plus sûr est encore l'utilisation des indicateurs de température sous forme de tubes témoins. Bien que de moins en moins utilisés, et cela nous paraît regrettable parce qu'ils sont précis, très peu coûteux, et d'interprétation facile, certains d'entre eux sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

L'utilisation, en routine, de moyens sophistiqués de contrôle n'est généralement pas justifiable et donne bien souvent l'illusion d'un contrôle rigoureux, alors que celui qui contrôle aurait pu trouver des réponses appropriées avec des moyens simples, fiables et peu coûteux.



Figure 5 : Tubes témoins.

TABLEAU VI
EXEMPLES DE TUBES À POINT DE FUSION

T °C	Cristal	Colorant	Coloration avant virage	Coloration après virage
115 °C	Acétanilide pulvérisée	Violet de gentiane	Mauve	Violet
119 °C	Acide mandélique	Nigroside	Gris	Noir
121 °C	Acide benzoïque pulvérisé	Éosine à l' alcool	Rose pâle	Rose orangé
133 °C	Urée pulvérisée	Bleu de méthylène	Bleuté	Bleu

LES INDICATEURS BIOLOGIQUES

Les indicateurs biologiques sont utilisés pour la validation et le contrôle de routine des stérilisateur. Ils font l'objet du projet de norme pr EN 866 intitulé *Systèmes biologiques pour l'essai des stérilisateur*.

Ce projet est divisé en trois parties qui sont :

- pr EN 866-1 Exigences générales
- pr EN 866-2 Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateur à l'oxyde d'éthylène
- pr EN 866-3 Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateur à la vapeur d'eau.

Exigences générales

Nous nous limiterons à la citation de quelques passages de ce projet de norme qui nous ont parus les plus importants.

En introduction de la première partie, il est écrit notamment que :

« Les indicateurs biologiques spécifiés dans la présente norme ne sont pas conçus pour être utilisés dans un procédé quelconque autre que le « procédé spécifié. »

La performance d'un indicateur biologique peut être influencée par les conditions de stockage qui précèdent l'utilisation, les méthodes d'utilisation et les techniques utilisées après l'ex-

position au procédé. Pour ces raisons, les recommandations du fabricant concernant le stockage et l'utilisation devraient être suivies et les indicateurs biologiques être transférés dans les conditions de récupération spécifiées, le plus rapidement possible après l'exposition au procédé. Les indicateurs biologiques ne devraient pas être utilisés au-delà d'une date de péremption indiquée par le fabricant. »

« L'utilisation d'un système biologique pour vérifier un procédé de stérilisation n'implique pas que ce système doive répondre uniformément à des niveaux adéquats de toutes les variables critiques du procédé. »

« Les indicateurs biologiques devraient **toujours** être utilisés **en combinaison avec une surveillance physique et/ou chimique** pour démontrer l'efficacité d'un procédé de stérilisation. Si une variable physico-chimique d'un procédé de stérilisation se situe en dehors de ses limites spécifiées, un cycle de stérilisation devrait toujours être considéré comme insatisfaisant, quels que soient les résultats obtenus à partir des indicateurs biologiques. »

« Les procédures et les méthodes décrites dans la présente norme ne devraient être mises en œuvre que par un **personnel de laboratoire micro-biologique dûment formé et expérimenté.** »

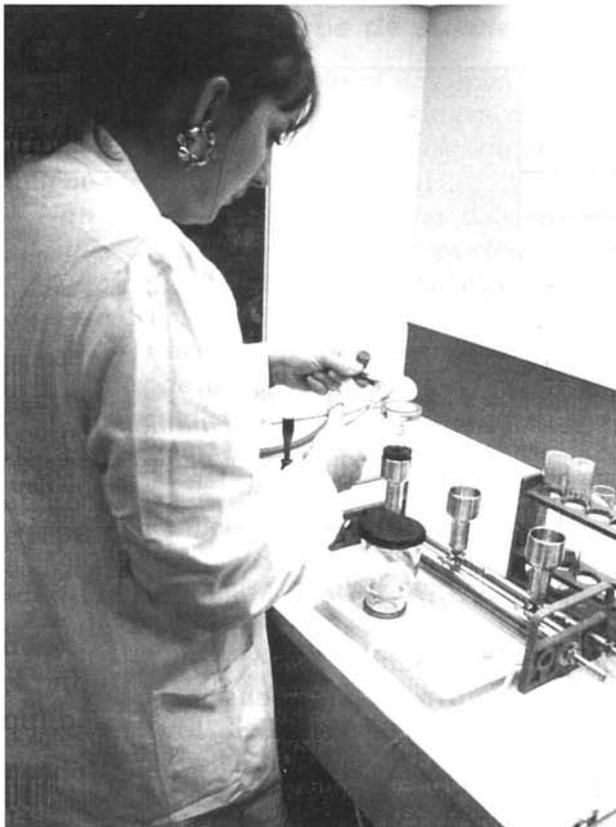


Figure 6 : Hotte à flux laminaire.

Il est opportun de rappeler à cette occasion quelques extraits de la norme EN 45001 sur les critères généraux concernant le fonctionnement des laboratoires d'essais.

« Le fabricant doit établir, documenter et maintenir en existence un **système formel de qualité...** »

« Les méthodes d'essai spécifiées dans la présente norme sont des **méthodes de référence**. Si des méthodes de remplacement sont utilisées, celles-ci doivent être définies, validées et avoir une corrélation connue avec la méthode de référence. »

« Il devra être démontré que les conditions de culture sont capables de **récupérer un inoculum de 10-100 organismes d'essai.** »

« Les organismes d'essai doivent être d'une **souche définie**, conservée par une **collection de culture reconnue**, et doivent être **identifiés** de manière non ambiguë en se référant au numéro de collection de culture. »

« L'inoculum de départ pour chaque lot de suspension d'organismes d'essai doit :

a) pouvoir être traçable jusqu'à la culture de référence conservée par la collection de culture reconnue,

b) être vérifié quant à son identité et à sa pureté ».

Concernant le conditionnement de l'indicateur biologique la norme contient d'autres exigences auxquelles l'utilisateur devra se reporter pour s'y conformer. Le tableau ci-après récapitule ces exigences.

La partie 1 du projet de norme pr EN 866 comporte deux annexes :

- L'annexe A est relative à la détermination de l'inhibition de croissance par des portegermes exposés au procédé de stérilisation.
- L'annexe B est relative à la détermination de la valeur de D par les deux méthodes qui vont être décrites : la méthode du nombre le plus probable (NPP), et la méthode à partir de la courbe de survie.

La norme souligne que : « La courbe de survie idéale est linéaire sur toute l'étendue de l'inactivation ». En pratique, des écarts par rapport à cet idéal peuvent se produire, cf. figure 4 du chapitre 5 page 75, mais doivent être maintenus dans des limites acceptables.

La construction d'une courbe de survie par énumération directe établit la résistance pour des populations survivantes supérieures à 50 colonies, alors que la méthode NPP établit la résistance pour des populations survivantes inférieures à ce niveau.

TABLEAU VII
EXIGENCES IMPOSÉES AUX DIVERS CONDITIONNEMENTS

Conditionnement	Sur chaque conteneur de suspension d'organismes d'essai pour l'inoculation de portes germes par un tiers	Sur chaque emballage contenant un certain nombre de portes germes inoculés	Sur l'étiquette de chaque emballage primaire	Accompagnant chaque emballage secondaire
Exigences				
Nom de l'organisme d'essai	x	x	x	x
Numéro de collection de culture	x	x		x
Informations quantitatives	volume nominal de la suspension en cm ³	nombre nominal des organismes d'essai par porte-germes inoculé		nombre nominal d'organismes d'essai par indicateur biologique
	compte viable	nombre de porte-germes inoculés		nombre d'indicateurs biologiques
Conditions de stockage recommandées	x	x		x
Date de péremption	x	x		x
Code unique permettant de retracer l'historique de la fabrication	x	x	x	x
Nom et adresse des fabricants ou autres moyens d'identification	x	x	x	x
Procédé de stérilisation pour lequel l'indicateur biologique a été conçu		x		x
Instructions d'emploi		x		x
Résistance des organismes d'essai		x		x

Une bonne corrélation des valeurs de D obtenues par les deux méthodes peut donc être utilisée pour établir qu'il n'y a pas d'écarts importants par rapport à une courbe de survie linéaire.

Détermination de la valeur de D

Détermination de la valeur de D par NPP (pr EN 866-1 Annexe B)

« 1- Les échantillons doivent être soumis à des expositions progressives aux conditions définies pour chacune des variables du procédé, sauf que le temps restera constant. Non moins de 20 portes-germes inoculés doivent être utilisés

pour chaque période d'exposition

2- Après exposition, les échantillons essayés doivent être placés dans les conditions de culture établies.

3- Un minimum de **sept** conditions d'exposition doit être utilisé et doit comprendre

a) **au moins un** ensemble d'échantillons dans lequel **tous** les échantillons essayés indiquent une croissance (t1)

b) **au moins quatre** ensembles d'échantillons dans lequel **une fraction** des échantillons présente une croissance (t2 à t5)

c) **au moins deux** ensembles d'échantillons dans lesquels aucune croissance n'est observée (t6 et t7) ».

Temps d'exposition à l'agent stérilisant	Nombre d'échantillons exposés	Nombre d'échantillons ne présentant pas de croissance
t1	n1	0
t2	n2	r2
t3	n3	r3
t4	n4	r4
t5	n5	r5
t6	n6	n6
t7	n7	n7

Pour les temps t1 à t6 inclus, on calcule les facteurs x et y

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \quad y_i = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{t_i}{n_i}$$

puis on calcule $\mu_i = x_i \cdot y_i$.

La valeur moyenne \bar{D} est calculée à partir de l'équation :

$$\bar{D} = \frac{\mu}{0,2507 + \log N_0} \quad \text{où } \mu = \sum_{i=1}^{i=6} \mu_i$$

dans laquelle N_0 est l'inoculum initial des organismes par échantillon d'essai.

Détermination de la valeur de D à partir de la courbe de survie

1- Les échantillons doivent être soumis à des expositions progressives aux conditions d'exposition définies avec toutes les variables du procédé sauf que le temps restera constant.

Non moins de quatre cycles doivent être effectués. **Non moins de trois porte-germes** inoculés doivent être utilisés pour chacune des durées d'exposition de chaque essai.

2- Après exposition les échantillons doivent être traités de manière à **enlever les micro-organismes** d'essai du porte-germe, **un essai de compte viable** étant effectué en utilisant les conditions de culture et les méthodes établies par le fabricant.

3- Un **minimum de cinq** conditions d'exposition doit être utilisé et doit comprendre :

a) l'absence d'exposition à l'agent stérilisant,
b) la diminution de la population viable jusqu'à au plus 0,01 % de l'inoculum initial sur le domaine des durées d'exposition utilisé.

4- En utilisant toutes les données retenues, tracer le log10 de la population survivante par rapport au temps en minutes et déterminer la courbe rectiligne la mieux appropriée par l'ana-

lyse de régression en utilisant la méthode des moindres carrés (Le coefficient de corrélation de la droite de régression devra être déterminé et se situer dans l'intervalle 0.8 à 1.0).

Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateur à oxyde d'éthylène

Ces systèmes font l'objet de la partie 2 du projet de norme pr EN 866. Dans cette partie comme dans la partie 3 on entend par systèmes : les portes germes inoculés et les indicateurs biologiques.

Les organismes d'essai jugés appropriés sont les spores de *Bacillus subtilis* var *niger* des souches référencées NCTC 10073 et ATCC 9372, quoique l'on puisse utiliser d'autres souches ou d'autres organismes dans la mesure où l'on a pu démontrer qu'ils ont des performances équivalentes à celles requises dans cette norme.

La norme stipule que :

« Le nombre de spores récupérables dans chaque unité de volume de la suspension ou sur chaque porte-germes inoculé ou indicateur biologique fournis doit se situer à $\pm 10\%$ de la population initiale établie par le fabricant. »

« Pour les porte-germes inoculés ou les indicateurs biologiques prévus pour être utilisés pour la **surveillance de routine**, le nombre maximal de spores ne doit pas être inférieur à 1×10^6 par unité et doit être établi par incréments non supérieurs à $0,1 \times 10^6$. »

« Les porte-germes inoculés et/ou les indicateurs biologiques fournis à **d'autres fins** comme la **qualification**, la **validation** et d'autres essais spécifiés peuvent demander **d'autres populations nominales**. »

Les conditions d'exposition à utiliser pour établir la **conformité du porte-germe** doivent être les suivantes :

$$T \geq 55 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Dans la pratique cette température ne sera pas supérieure à 65 °C, limite supérieure du domaine d'application prévue par la norme.

$$\text{H.R.} \geq 70 \text{ } \%$$

$$| \text{O.E.} | \geq 1 \text{ } 000 \text{ mg/l,}$$

$$t \leq 6 \text{ heures}$$

« Le fabricant doit spécifier la valeur de **D de chaque lot** d'indicateurs biologiques ou de porte-germes inoculés avec une **exactitude de $\pm 0,5 \text{ min.}$** »

En surveillance de **routine** les valeurs de **D** pour la population de spores sur le porte-germes inocu-

lés **ne doivent pas être inférieures à 8 minutes** lorsque les paramètres du cycle sont :

$$\begin{aligned} & \text{H.R. } 60 \pm 10 \%, \\ & | \text{O.E.} | = 600 \pm 30 \text{ mg/l}, \\ & \text{T} = 30 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{K}. \end{aligned}$$

Les valeurs de D obtenues par la méthode de la courbe de survie et la méthode du NPP ne doivent pas différer de plus de 50 %.

Pour les essais de **validation**, de **qualification**, et les autres essais spécifiques, les exigences sont les mêmes, cependant il n'est pas imposé de valeur minimale pour D.

La partie 2 se termine par une seule annexe (A) dans laquelle est décrite la méthode à utiliser pour déterminer la résistance des indicateurs biologiques à l'oxyde d'éthylène au moyen d'un équipement appelé résistomètre dont sont précisées les conditions et la conduite de fonctionnement.

Systèmes destinés à être utilisés dans des stérilisateurs à la vapeur d'eau

Ces systèmes font l'objet de la partie 3 du projet de norme pr EN 866.

Les organismes d'essai retenus sont les spores de *Bacillus stearothermophilus* des souches référencées NCTC 10003, ATCC 7953 et ATCC 12980. Comme pour l'oxyde d'éthylène, on a la liberté d'utiliser d'autres souches ou d'autres organismes dans la mesure où on a pu démontrer qu'ils ont des performances équivalentes à celles requises dans cette norme.

Les exigences quantitatives concernant le nombre de spores récupérables dans chaque unité de volume de la suspension et le nombre nominal de spores sur les porte-germes inoculés ou les indicateurs biologiques utilisés en routine sont les mêmes que dans la partie 2.

Les conditions d'exposition à utiliser pour établir la **conformité du porté-germes** doivent être les suivantes :

$$\text{T} \geq 140 \text{ }^\circ\text{C} \quad \text{et} \quad \text{t} \geq 30 \text{ min}$$

En outre il est précisé que :

« Le fabricant doit spécifier la valeur de D de chaque lot d'indicateurs biologiques ou de porteurs inoculés avec une **précision de $\pm 0,1$ min.** »

En surveillance de **routine**, les valeurs de D pour la population de spores sur le porte-germes inoculés **ne doivent pas être inférieurs à 1,8 min** à la température de **121 °C \pm 1K**. La valeur de D doit être déterminée à **au moins deux températures** dans l'intervalle **110 °C-130 °C** par la méthode de la courbe de survie ou la méthode du NPP. Les résultats doivent être utili-

sés pour calculer la valeur de z, laquelle **ne doit pas être inférieure à 6 °C**. Quand on utilise les deux méthodes pour déterminer D, les valeurs obtenues ne doivent pas différer de plus de 50 %.

Pour les essais de **validation**, de **qualification**, et les autres essais spécifiques, les exigences sont les mêmes, mais cette fois, **les deux** méthodes de la détermination de la valeur de D sont exigées, de plus les **écarts** obtenus pour la valeur de z **ne doivent pas** être supérieurs à 0,1 °C.

Les exigences concernant chaque emballage contenant un certain nombre de porte-germes inoculés ou d'indicateurs biologiques sont celles fixées dans la partie 1, auxquelles on a ajouté la mention de la valeur de z pour l'intervalle de température **110 °C-130 °C**, sauf si le porte-germes inoculé ou l'indicateur biologique est uniquement conçu pour une température de procédé et une durée d'exposition spécifiques.

Comme dans la partie 2, cette partie 3 se termine par une seule annexe (A) dans laquelle est décrite la méthode à utiliser pour déterminer la résistance des indicateurs biologiques à la vapeur d'eau au moyen d'un résistomètre dont sont précisées les conditions et la conduite de fonctionnement.

Indicateurs biologiques pour d'autres procédés de stérilisation

Seuls les systèmes biologiques destinés à la stérilisation par la vapeur d'eau et par l'oxyde d'éthylène ont été normalisés. D'autres procédés de stérilisation utilisent d'autres indicateurs, notamment la stérilisation par la chaleur sèche, qui est surveillée au moyen de spores de *Bacillus subtilis* de souches ATCC 9372 et CIP 77.18 dont les valeurs de D160 °C sont comprises entre 5 et 10 minutes, et la stérilisation par les rayonnements ionisants, surveillée au moyen de spores de *Bacillus pumilus* de souches ATCC 18884 ou CIP 3.83 dont les valeurs de D sont très voisines de 3,2 kGy.

Formes commerciales d'indicateurs biologiques

Dans le contrôle de routine des stérilisateurs on utilise des préparations commerciales. Le tableau suivant, récapitulant la plupart des indicateurs disponibles actuellement sur le marché français est, comme les deux précédents, extrait du Dossier du CNIMH sur les méthodes de stérilisation. De nouveaux indicateurs étant mis régulièrement sur le marché, cette liste, comme les deux précédentes, ne doit pas être considérée comme exhaustive.

TABLEAU VIII
QUELQUES INDICATEURS BIOLOGIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

Méthode de stérilisation	Dénomination	Fournisseur	Caractéristiques
Stérilisation par la chaleur sèche	<i>Bacillus subtilis</i>		Remarques : le meilleur indicateur serait une endotoxine bactérienne (non commercialisée) ; les Pharmacopées française et américaine recommandent l'utilisation de <i>Bacillus subtilis</i>
Stérilisation par la vapeur d'eau	- ATTEST 1262 - ATI Test - Proof II	- 3 M santé - SIMS - AMSCO	Souche ATCC 7953, Tube à lecture directe contenant un milieu de culture et des spores de <i>Bacillus stearothermophilus</i> (concentration minimale No = 10 ⁵)
	- Spordi I et Spore O Chex - Spore O Chex - Bacteriocontrol Vapeur	- LSSA - SIMS - 3 M	Bandelettes imprégnées de spores de <i>Bacillus stearothermophilus</i> à mettre en culture
	Spordex	AMSCO	Bandelettes imprégnées de spores <i>Bacillus stearothermophilus</i>
	Sporerol	Namsa PCH AP-HP	10 ⁶ spores (entre 0,5 x 10 ⁶ et 3 x 10 ⁶ spores)
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène	- ATTEST 1264	- 3 M santé	ATCC 9372, Tube contenant un milieu de culture et des spores de <i>Bacillus subtilis</i> variété <i>niger</i> (concentration minimale No = 10 ⁶)
		PCH AP - HP	Support papier contenant 10 ⁶ spores (entre 0,5 x 10 ⁶ et 3 x 10 ⁶ spores)
	- Spore O Chex - Spordi - Proof	- SIMS - AMSCO - AMSCO	Tube contenant un milieu de culture et des spores de <i>Bacillus subtilis</i> variété <i>globigii</i>
	- Spore O Chex - Spordi - Bacteriocontrol OE	- SIMS - AMSCO - 3 M	Bandelettes imprégnées de spores <i>Bacillus subtilis</i>
	Sporerol	Namsa	Tube contenant un milieu de culture et des spores de <i>Bacillus pumilus</i> , ATCC 14824
Stérilisation par formaldéhyde	Utiliser une souche de <i>Bacillus subtilis</i> variété <i>niger</i> et <i>Bacillus stearothermophilus</i>		
Stérilisation par rayonnements gamma et électrons accélérés	- <i>Bacillus pumilus</i> E601 - Bacteriocontrol Gamma	- PCH AP-HP - 3 M	Tube contenant 10 ⁶ spores
Stérilisation par plasma	- <i>Bacillus subtilis</i> variété <i>niger</i>	- PCH AP-HP	: cf. indicateurs oxyde d'éthylène (mais support non tissé : TYVEK)®

ATCC : American Type Culture Collection

CIP : Collection de l'Institut Pasteur

Selon C. Fargeot Dossier CNIMH (1994), XV, 1 - Méthodes de stérilisation p. 22.

Intérêt des indicateurs biologiques

Les indicateurs biologiques sont utilisés pour le contrôle de tous les procédés de stérilisation. Cependant ils sont d'un usage complexe c'est pourquoi la norme pr EN 866 prévoit leur utilisation en combinaison avec une surveillance physique et/ou chimique qui est elle-même plus ou moins facile selon le nombre de paramètres à contrôler et la plus ou moins grande difficulté de ces contrôles. A titre d'exemple la mesure de l'humidité relative dans les stérilisateur à oxyde d'éthylène est par elle-même une des moins précises de la physique et *a fortiori* dans un gaz qui altère la réponse des capteurs utilisés. C'est pourquoi le projet de rédaction future de la Pharmacopée Européenne précise : « *Le concept de Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) n'a été jugé applicable qu'à la sté-*

rilisation par la chaleur et par irradiation. Il est proposé d'autoriser la libération paramétrique pour ces méthodes... » Ce qui excluerait actuellement la libération paramétrique pour le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène en raison de la difficulté de mesurer **tous** les paramètres, et plus spécialement l'humidité relative. Les indicateurs biologiques sont donc plus utilisés dans le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène que dans les autres procédés pour lesquels il est plus facile de contrôler précisément la totalité des paramètres. La libération paramétrique prenant le pas sur les contrôles microbiologiques, ceux-ci sont inutiles dans la majorité des cas.

Les systèmes non biologiques, tels que les intégrateurs, présentent les avantages d'apporter une réponse précise, immédiate, et au moindre coût.

Les emballages pour stérilisation

On ne peut traiter le sujet de la stérilisation sans inclure le conditionnement des emballages à stériliser.

En effet, quels que soient le soin et la rigueur apportés à la stérilisation, si l'emballage n'est pas adapté au procédé utilisé, le résultat attendu ne pourra être obtenu.

L'emballage doit :

- **Permettre l'action de l'agent stérilisant sans être dégradé par celui-ci.**
- **Assurer le maintien de la stérilité** du contenu dans des circonstances définies.
- Être conçu de façon à ce que son **utilisation ne dégrade pas la qualité de son contenu** (fibres, particules, recontaminations).

L'emballage est un élément important du processus de stérilisation, et il est partie intégrante du produit stérile.

Les emballages et leurs matériaux constitutifs utilisés pour les objets stérilisés au stade terminal font l'objet du projet de norme **pr EN 868**.

Celui-ci comporte huit parties.

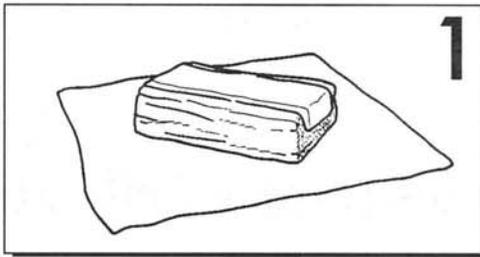
La première partie, pr EN 868-1 porte sur les **exigences générales** applicables à tous les matériaux et systèmes d'emballage.

Les sept autres parties, pr EN 868-2 à 868-8 spécifient les exigences particulières pour chaque produit. Quatre d'entre-elles peuvent être regroupées. Ce sont :

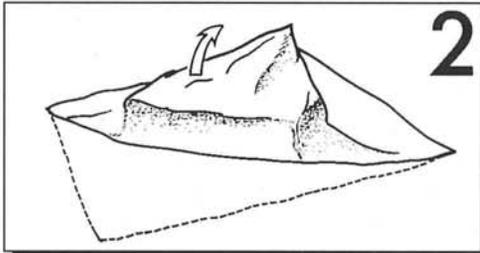
- la partie 2 : concernant les **papiers** (lisse et crêpé) et le **non-tissé** pour la réalisation d'**enveloppes** quel que soit le procédé de stérilisation utilisé : vapeur d'eau, formaldéhyde, oxyde d'éthylène ou irradiation ;
- la partie 3 : concernant le **papier** utilisé dans la fabrication de sacs, sachets ou gaines quel que soit le procédé de stérilisation utilisé : vapeur d'eau, formaldéhyde, oxyde d'éthylène ou irradiation ;
- la partie 6 : concernant le **papier** destiné à la fabrication d'emballages utilisés pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène ou par irradiation ;



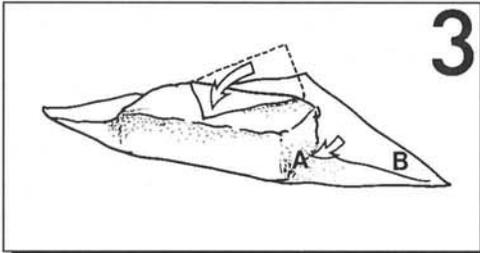
Figure 1 : Personnes en train d'emballer des objets à stériliser.



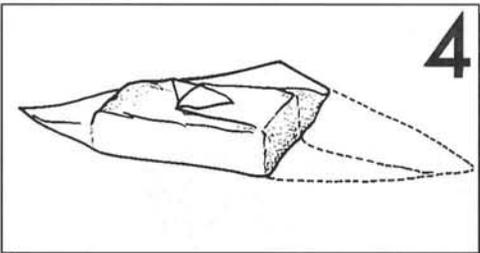
Le paquet de linge ou le plateau d'instruments, est placé en diagonale, au milieu de la feuille d'emballage.



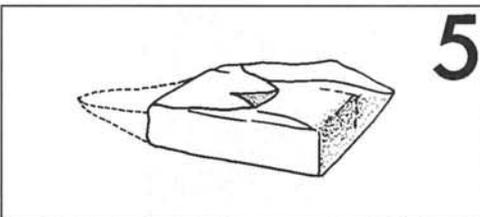
Le coin le plus proche de l'opérateur est replié vers l'avant et maintenu bien tendu.



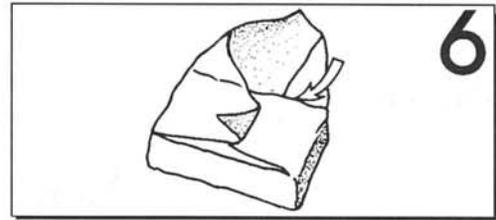
L'extrémité du coin B, est repliée de telle sorte qu'elle recouvre la moitié du paquet.



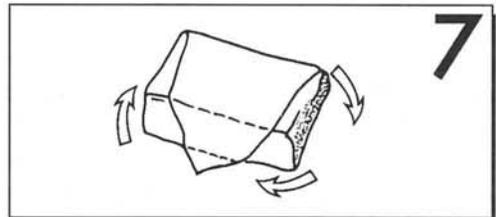
Le coin opposé est rabattu vers l'opérateur. En A, l'emballage est serré contre la charge, et le coin B, est plié vers la gauche.



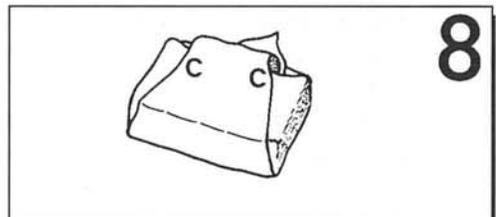
Le coin gauche est plié à son tour vers la droite, puis rabattu comme précédemment en 3 et 4.



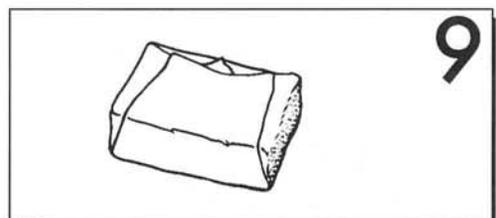
Le milieu du paquet est alors maintenu fermement à l'aide de la main gauche, tandis que le coin opposé à l'opérateur est ramené vers celui-ci comme en 3 (A et B).



La main gauche exerçant une pression au milieu du paquet, celui-ci subit une rotation de 180°.



L'emballage est alors tendu et maintenu serré avec les pouces, en C. Replier le coin à l'intérieur à l'exception de la partie extrême.



Cette extrémité ne doit pas dépasser le bord du paquet. Le matériel ainsi emballé est placé dans une panier métallique en vue des opérations de stérilisation.

Figure 2 : Technique d'emballage dite « enveloppe de courrier ».

Ce mode de pliage n'est pas le seul, on peut citer notamment le pliage carré et le pliage Pasteur, ces derniers sont décrits dans le *Guide des Bonnes Pratiques de Stérilisation* N° 5708 déjà cité.

- la partie 7 : concernant le **papier enduit d'adhésif** pour la fabrication d'emballages utilisés pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène ou par irradiation. Les trois autres parties sont :
- la partie 4 : concernant les **sacs en papier** fabriqués à partir de papier spécifié dans la partie 3 ;
- la partie 5 : concernant les **sachets et gaines thermoscellables en papier et en film plastique** quel que soit le procédé de stérilisation utilisé : vapeur d'eau, formaldéhyde, oxyde d'éthylène ou irradiation ;
- et la partie 8 : concernant les **conteneurs** de stérilisation **réutilisables**.

EXIGENCES GÉNÉRALES POUR TOUS LES EMBALLAGES, Y COMPRIS LES CONTENEURS RÉUTILISABLES (PR EN 868-1)

Les exigences générales portent sur le matériau d'emballage et sur l'emballage lui-même.

La responsabilité de l'exécution des essais de qualification de **conformité du matériau** destiné à être utilisé dans un procédé spécifié de stérilisation, conduit dans des conditions appropriées, **incombe au fabricant du matériau**. Elle porte sur chacune de ses propriétés essentielles, à savoir :

- posséder une **perméabilité** suffisante à l'air, à la vapeur et à l'agent stérilisant pour permettre la pénétration et l'extraction de ceux-ci pour l'exécution correcte du procédé,
- **maintenir la stérilité** du contenu,
- contribuer à **préserver les propriétés** du (des) dispositif(s) médical(aux),
- permettre l'**extraction aseptique** hors des emballages.

La détermination de ces aptitudes doit **tenir compte des variations du matériau** (épaisseur et dimension des pores), qui se produisent au cours d'approvisionnement de routine.

La responsabilité de l'exécution des essais de qualification de **performance de l'emballage** incombe **à l'utilisateur du système d'emballage**. Elle consiste à déterminer selon les caractéristiques du dispositif médical et les conditions d'utilisation :

- l'aptitude à **emballer** le dispositif médical considéré,
- la **résistance** à la **perforation** et au **déchirement**,

- la **force de scellage** appropriée, en tenant compte notamment du mode de déballage aseptique prévu (pelage ou non). Le scellage doit être continu et uniforme. Les valeurs maximale et minimale de résistance du scellage doivent être spécifiées de manière à préserver l'intégrité du scellage,
- l'**aptitude à protéger** le produit emballé,
- l'aptitude du **système d'étiquetage** à ne pas être affecté par le procédé de stérilisation et/ou le transport et le stockage ultérieurs,
- l'aptitude au **déballage aseptique** qui ne doit être influencé ni par la stérilisation, ni par le transport, ni par le stockage.

La **compatibilité avec le procédé** de stérilisation doit être vérifiée par le fabricant du matériau et l'utilisateur du système d'emballage.

Les procédures d'essai de validation et les résultats de ceux-ci doivent être documentés et conservés jusqu'à la date de péremption du dispositif médical installé.

Concernant les propriétés de **barrière microbienne**, le **fabricant** de l'emballage a la responsabilité de **démontrer** la conformité à l'exigence fixée par la norme ; l'**utilisateur**, lui, a la responsabilité de **s'assurer** que l'emballage est bien conforme à cette exigence.

Que l'emballage soit ou non fermé par scellage, il doit être prouvé que le système de fermeture confère des propriétés de barrière bactérienne.

Le maintien des qualités requises doit être démontré pendant le stockage de l'emballage avant stérilisation, et après stérilisation durant le transport et le stockage du produit emballé, en respectant les conditions de stockage définies par les fabricants de l'emballage et du dispositif médical.

Il doit être démontré que le procédé de stérilisation n'entraîne pas la **présence de matériaux toxiques** qui puissent être libérés de l'emballage dans des quantités suffisantes pour entraîner un risque pour la santé.

Enfin, le nombre maximum de défauts ne doit pas dépasser en moyenne **un défaut pour cent** échantillons, l'échantillonnage étant effectué conformément à la norme ISO 186.

EXIGENCES PARTICULIÈRES POUR LES PAPIERS D'EMBALLAGE (PR EN 868-2, 3, 6 ET 7)

Pour comprendre le rôle, joué par le papier rapelons que celui-ci est une superposition de fibres

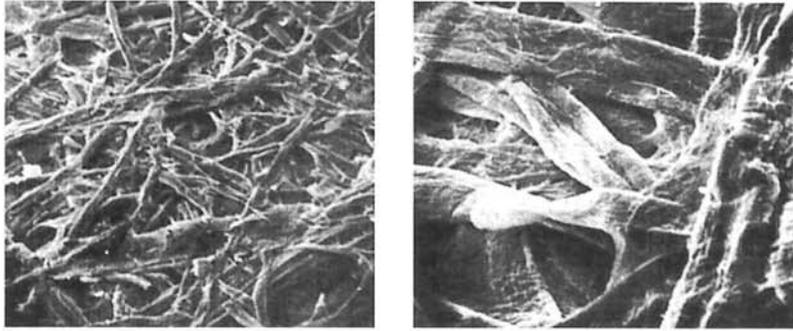


Figure 3 : Microstructure de papier d'emballage photographié au microscope à balayage électronique (cliché Institut Français du Papier).

cellulosiques dont la microstructure se prête à la diffusion des petites molécules de l'air (O_2 , N_2 , H_2O) qui ont des dimensions de l'ordre du nanomètre, mais arrête les grosses molécules (virus etc.) qui sont cent fois plus grosses que les premières.

La dimension des interstices entre fibres est de quelques dizaines de micromètres. Bien que ces interstices soient environ cent fois plus grands que les micro-organismes sporulés, l'enchevêtrement des fibres est tel que ces micro-organismes eux-mêmes ne peuvent traverser ce réseau de chicanes, tant que cette migration n'est pas favorisée par une différence de pression.

La fermeture de l'emballage joue également un rôle essentiel. On emploie principalement deux types d'emballage.

L'emballage plié

Économique et facile à mettre en œuvre, il convient aux paquets volumineux. Cet emballage est le plus souvent maintenu par un ruban adhésif portant un témoin de stérilisation.

A condition d'être faits convenablement, il est possible de conserver, dans les réserves de stérilisation centrales, de tels paquets pendant plusieurs semaines avant l'emploi, sans dégradation de la stérilité.

Pour les emballages en papier crêpé, double épaisseur, la Pharmacopée indique une durée de péremption inférieure ou égale à 1 mois.

L'emballage thermosoudé

Il convient de distinguer le comportement différent du sachet mixte papier-plastique plat et pelable, de celui du sachet soufflet entièrement en papier et non pelable.

La soudure est un point dont la fragilité mécanique a déjà été évoquée. Les microfissures qui peuvent apparaître lors de dépressions trop brutales sont autant de chemins possibles de recontamination.

Des mesures effectuées par l'auteur (non publiées) ont montré que la soudure, fermant le sachet, a une résistance mécanique à la traction environ deux fois plus faible après un cycle de stérilisation à la vapeur.

Les exigences particulières concernant les papiers d'emballage sont répertoriées dans les deux tableaux suivants. Le premier regroupe les performances exigibles, mesurées à $23\text{ °C} \pm 1\text{K}$ et une humidité relative de $50\% \pm 2\%$, ainsi que le marquage obligatoire à mentionner sur l'emballage.

Le deuxième tableau regroupe les exigences spécifiques.

EXIGENCES PARTICULIÈRES POUR LES SACS EN PAPIER (PR EN 868-4)

Les sacs doivent être confectionnés avec une seule bande de papier. Ils possèdent ou non une bande d'adhésif thermosoudable, lequel doit résister à l'eau et être non corrosif.

Trois méthodes sont autorisées pour la confection du **scellage du fond** :

- double pli, chaque pli étant enduit d'un « adhésif de fabrication », ou
- scellage sur la totalité de la largeur avec un « adhésif de fabrication » ou thermoscellage d'une hauteur supérieure ou égale à 6,5 mm, ou
- scellage sur la totalité de la largeur comme décrit ci-dessus, suivi d'un pliage, un ou plusieurs plis, chacun étant enduit d'un adhésif de fabrication, ou thermoscellé.

L'assemblage longitudinal doit être réalisé avec une double ligne « d'adhésif de fabrication ». L'adhésif doit être coloré pour permettre un contrôle visuel simple de la continuité des deux lignes de colle.

Lorsque le sac est imprimé avec un indicateur de stérilisation, le changement de couleur après expo-

TABLEAU I
EXIGENCES GÉNÉRALES POUR LES PAPIERS D'EMBALLAGE

Références normatives	pr EN 868-2			868-3	868-6	868-7	normes
Matériaux	papier lisse	papier crêpé	non tissé	papier pour sacs, sachets et gaines	papier pour emballage Sté OE et irradiation	papier enduit d'adhésif pour emballage pour Sté OE et irradiation	
Exigences							
migration de couleur hors de l'enveloppe	NULLE						ISO 6588
migration de substance toxique hors de l'enveloppe							
odeur déplaisante à l'état sec ou humide	NEANT						DIN 10955
tolérance sur la masse moyenne par mètre carré	± 5 %						ISO 536
pH d'un extrait aqueux du produit	5 < pH < 8						ISO 6588
teneur du produit en chlorure en sulfate	± 0,05 % ≤ 0,25 %						ISO 9197-1 ISO 9198
fluorescence	absence de fluorescence générale et nombre de points fluorescents ≤ 5						
résistance à la traction (kN/m)							
à sec // sens de production	1,33		1,00	4,40		4	ISO 1924-2
⊥ " "	0,67		0,65	2,20		2	-----
humide // sens de production	0,33		0,75	0,90		0,8	--
⊥ " "	0,27		0,50	0,45		0,4	ISO 3781
trous d'épingle de déchirures, de fronces, de surépaisseurs	ABSENCE						
tolérance sur la variation d'épaisseur	10 %	10 %		10 %	10 %		ISO 534
tolérance sur la dimension des feuilles et la largeur des rouleaux l ≤ 1000 m	± 5 mm						
l > 1000 m	± 10 mm						
longueur du rouleau	± 5%				± 5%		
poids du rouleau				± 1%			

TABLEAU II
EXIGENCES SPÉCIFIQUES POUR LES PAPIERS D'EMBALLAGE

Références normatives	pr EN 868-2			868-3	868-6	868-7	normes
Matériaux	papier lisse	papier crépé	non tissé	papier pour sacs, sachets et gaines	papier pour emballage Sté OE et irradiation	papier enduit d'adhésif pour emballage pour Sté OE et irradiation	
Exigences							
Résistance au déchirement sens de production sens perpendiculaire	500 mN		750 mN 1 000 mN	550 mN	300 mN		ISO 1974
Perméabilité à l'air	1,7 µm/Pa.s		10 l/min/100 cm ²	3,4 µm/Pa.s	0,2 < p < 6 µm/Pa.s		ISO 5636-3 pr EN 868-2 Annexe G
Résistance à l'éclatement à l'état sec	110 kPa		130 kPa	230 kPa	200 kPa		ISO 2758
humide	35 kPa		90 kPa	35 kPa			ISO 3689
Allongement minimal à la rupture, sens de production sens perpendiculaire		10 % 2 %	5 % 7 %				ISO 1924-2
hydrophobie minimale	30 s	20 s	75 min	20 s			pr EN 868-2 Annexe B pr EN 868-2 Annexe E
Dimension du pore équivalent maximal	50 µm			35 µm	20 µm		pr EN 868-2 Annexe C
Drapé maximal, sens de production sens perpendiculaire	160 mm 125 mm	125 mm 160 mm	85 %				pr EN 868 Annexe D BS 5058
Absence de pénétration à l'alcool à 70%			X				pr EN 868-2 Annexe F
Absence d'irritation cutanée			X				CPSC
Résistivité maximale de surface			X				AATCC76 1979
Absorption maximale de surface / face				20 g/m ²			ISO 535
Rugosité Bendsten				500 ml/min			ISO 8791-2
Enduction adhésive						± 2 g/m ²	pr EN 868-7 Annexe E
Force de scellage du papier enduit						> 80 N/m	pr EN 868-7 Annexe F

sition doit être décrit dans un texte adjacent à l'impression de l'indicateur.

Pour les sacs à fermeture thermoscellable, l'adhésif de thermoscellage doit être appliqué sous la forme d'une bande continue sur la surface interne du devant, du dos et sur les soufflets lorsqu'ils existent.

Aucune substance toxique ne doit migrer hors du sac en papier. Comme pour les papiers, le pH d'un extrait aqueux du sac doit être compris entre 4,5 et 8, la teneur en chlore ne doit pas excéder 0,05 %, celle en sulfate ne doit pas excéder 0,25 %. La résistance à la traction ne doit pas être inférieure à 2,33 kN/m à l'état sec et 0,43 kN/m à l'état humide. Les sacs ne doivent pas éclater lorsqu'ils sont soumis à l'essai normalisé (annexe D).

Les dimensions des sacs sont soumises aux tolérances suivantes : largeur du sac et du soufflet ± 3 mm, longueur ± 10 mm.

Sur le devant du sac, il doit être écrit : « Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé » (ou une autre phrase équivalente).

Autres indications :

- Sur le dos du sac :
 - nom du fabricant, ou du fournisseur ou sa marque commerciale
 - numéro de lot
 - dimensions nominales et/ou code d'identification
 - un (des) indicateur(s) de procédé de stérilisation, si ceci est applicable.
- Sur chaque emballage de transport :
 - description du contenu, incluant la dimension, ou un code de dimension du sac
 - quantité
 - nom du fabricant, ou du fournisseur ou sa marque commerciale
 - date de fabrication (mois, année)
 - numéro de lot
 - conditions de stockage recommandées.

Enfin, pour les sacs thermoscellables, le fabricant doit fournir, sur demande de l'acheteur, les conditions pour obtenir un scellage satisfaisant.

EXIGENCES PARTICULIÈRES POUR LES SACHETS ET LES GAINES THERMOSCELLABLES EN PAPIER ET EN FILM PLASTIQUE (PR EN 868-5)

Leur utilisation est recommandée comme emballage primaire pour faciliter la présentation aseptique, et, lorsqu'il est important pour l'utilisateur de voir le contenu de l'emballage avant son ouverture.

Le film plastique doit être un composite transparent constitué de deux ou de plusieurs couches. La liaison entre les plis de plastique ne doit pas se séparer ni devenir rugueuse. Aucune substance toxique ne doit migrer hors du film. Le film doit être :

- exempt de trous d'épingles (essai normalisé-annexe B),
- exempt de matières étrangères, et/ou d'imperfections pouvant entraîner une non-conformité avec les performances exigibles énoncées ci-après,
- thermoscellable avec le papier dans les conditions spécifiées par le fabricant.

Le facteur de fracture du film plastique ne doit pas être inférieur à 25 N par largeur de 15 mm.

Les sachets et gaines doivent être confectionnés à partir d'une couche de papier et d'une couche de film en plastique composite thermoscellés sur leurs bords longitudinaux et sur leur largeur à une extrémité. Des tolérances sur les assemblages sont fixées par la norme, ainsi que les indicateurs de stérilisation.

La résistance du thermoscellage (essai normalisé-annexe D), doit être supérieure ou égale à 1,5 N par 15 mm de largeur à l'état sec et à 1,2 N par 15 mm de largeur à l'état humide.

Le scellage doit couvrir la totalité de la largeur et de la longueur de chaque thermoscellage, et il ne doit pas y avoir de clivage du papier à une distance de plus de 10 mm des lignes de thermoscellage (essai normalisé-annexe C).

Les sachets ou les gaines ne doivent pas éclater lorsqu'ils sont soumis à l'essai normalisé (annexe A).

La direction de pelage marquée sur le produit correspond à celle qui garantit la perturbation la plus faible des fibres (essai normalisé-annexe E).

Les différentes dimensions des produits sont soumises à des ratios et des limites de tolérance fixés par la norme.

Les indications portées sur les sachets et gaines pelables sont les mêmes que sur les sacs en papier (cf. paragraphe précédent). En sus :

- aucune surface destinée à être en contact avec les objets à emballer ne doit être imprimée,
- mis à part le cas des sachets et des gaines imprimés pour l'emballage de dispositifs médicaux spécifiques, une surface au moins égale à 50 % de la surface totale d'une face rectangulaire doit être laissée exempte d'impression sur les sachets. Pour les gaines pelables, cette exigence doit être satisfaite si une longueur continue au moins égale à 50 % des surfaces de la face, ou si une surface au moins égale à 50 mm x 50 mm, à chaque répétition d'impression, est laissée exempte d'impression,

**TABLEAU III
MARQUAGE DE L'EMBALLAGE DE TRANSPORT**

Références normatives		pr EN 868-2			868-3	868-6	868-7
Matériaux		papier libre	papier crêpé	non tissé	papier pour sacs, sachets gaines	papier pour emballage Sté OE et irradiation	papier enduit d'adhésif pour emballage pour Sté OE et irradiation
Exigences							
1	Numéro de référence de stock ou de catalogue	OBLIGATOIRES					
2	Quantité						
3	Nom du fabricant, du fournisseur ou marque commerciale						
4	Date de fabrication (mois, année)						
5	Numéro de lot						
6	Dimensions de la feuille (mm) et du rouleau (m)						
7	Conditions de stockage recommandées					X	X
8	Masse nominale g/m ²				X		

EMBALLAGE INTÉRIEUR : Celui-ci doit comporter les points 2, 3, 5 et 6.

– l'intervalle de répétition d'impression sur le matériau de gaine ne doit pas être supérieure à 155 mm.

Les exigences concernant le marquage des emballages de transport sont les mêmes que celles exigées pour les sacs en papier (cf. paragraphe précédent).

Le fabricant doit fournir, sur demande de l'acheteur, les conditions pour obtenir un scellage satisfaisant.

MATÉRIAUX UTILISÉS POUR LES EMBALLAGES JETABLES

Les principaux matériaux utilisés pour les emballages jetables sont :

– Le papier KRAFT constitué majoritairement de fibres longues possédant une bonne résistance mécanique.

– Les films

- de polyéthylène (PE) dont la tenue à la température ne dépasse pas 110 °C,
- de polypropylène (PP) qui résiste à la vapeur jusqu'à 150 °C,
- le polyester biorienté (PET) qui possède une bonne transparence, une bonne résistance à la traction, et une résistance thermique élevée,
- le polyamide (PA) qui présente une bonne résistance à l'abrasion et à la perforation jusqu'à 150 °C.

Les films sont souvent utilisés en association de plusieurs films pour additionner les propriétés de chacun d'eux.

Les associations les plus utilisées sont l'assemblage polyester-polypropylène, et le polyester-polyéthylène.

– Les produits non tissés comme le Tyvek® de Dupont de Nemours ou des emballages à base de fibre de polyester ou de polypropylène.

EXIGENCES POUR LES CONTENEURS DE STÉRILISATION RÉUTILISABLES (PR EN 868-8)

Construction et conception

Le conteneur doit être de **forme parallélépipédique**.

L'accès aux couvercles et au dispositif de fermeture des couvercles à l'intérieur du conteneur doit comporter un couvercle. Des couvercles démontables doivent être conçus et construits de manière à ce que :

- tout couvercle s'adapte à toute base de la même dimension (même modèle, même fabricant),
- chaque couvercle et chaque base portent un numéro unique, portant chacun la mention « *Utiliser uniquement avec le numéro de base de couvercle correspondant* » ou une phrase équivalente.

Le couvercle doit être fixé sur la base pendant l'utilisation par des dispositifs de verrouillage.

Chaque conteneur doit posséder un système de fermeture protégé contre les manipulations, décrit dans la norme.

Le conteneur doit porter la mention « *Ne pas utiliser le contenu de ce conteneur si le système de fermeture indique que le conteneur a été ouvert.* »

L'interface entre le couvercle et la base doit comporter un joint de fermeture assurant, lorsque le couvercle est fermé, les propriétés de barrière microbienne spécifiées au paragraphe 5.3 de la partie 1 (exigences générales) de cette norme.

Le joint doit être accessible au nettoyage. Sa durée de vie, qui doit être définie par le fabricant, ne doit pas être inférieure à 100 cycles d'utilisation ou à 6 mois. Sa performance en tant que barrière microbienne ne doit pas être diminuée lorsqu'il est soumis à cinq cycles de stérilisation, suivis d'un stockage, couvercle fermé, après lesquels il est soumis à nouveau à cinq cycles de stérilisation.

Chaque conteneur doit être doté d'au moins deux poignées de transport de largeur supérieure à 80 mm et de profondeur supérieure à 40 mm. Les couvercles doivent être lisses et arrondis avec un rayon nominal de courbure des angles supérieur à 2,5 mm.

La robustesse des poignées et leurs moyens de fixation sont spécifiées et essayées conformément à l'annexe A de cette norme.

Le dessus et la base de chaque conteneur doivent être conçus et construits de façon suffisamment résistante pour permettre le gerbage en toute sécurité. La capacité au gerbage est spécifiée dans les annexes B et C de cette norme.

Les conteneurs doivent être conçus et construits de manière à ce que lorsqu'ils sont gerbés, ils permettent le libre passage de la vapeur d'eau et/ou de l'air, et que leur contenu satisfasse à l'essai de stérilité (annexe F).

Chaque conteneur doit comporter une ouverture pour l'agent stérilisant sur une ou plusieurs de ses faces, conçue(s) de manière à permettre :

- l'obtention de conditions de stérilisation spécifiées,
- un séchage adéquat,
- des propriétés de barrière microbienne pendant l'extraction, le transport et le stockage conformes aux conditions spécifiées au paragraphe 5.3 des exigences générales.

Les annexes D, E et F spécifient les modalités et les résultats corrects des essais de conformité concernant :

- la durée de pénétration de la vapeur d'eau. Celle-ci ne doit pas augmenter de plus de 25 %, avec des écarts inférieurs à 5 % ;
- la performance de stérilisation ;
- la siccité de la charge après le cycle de stérilisation.

L'ouverture pour l'agent stérilisant peut se faire soit par filtration, soit au moyen d'un dispositif mécanique de fermeture.

La méthode de nettoyage et de maintenance de l'ouverture, et la fréquence à laquelle ces tâches doivent être exécutées doivent être spécifiées par le fabricant.

Le conteneur doit être conçu et construit pour recevoir une charge totale de 10 kg ou une valeur proportionnelle pour des dimensions fractionnelles de conteneur.

Contrôle visuel

Le conteneur doit être construit de manière à faciliter le contrôle visuel des éléments essentiels du conteneur (filtres, vannes, joints, fermetures, etc.).

Durée de vie utile

Celle-ci ne doit pas être inférieure à 500 cycles d'utilisation. Si une quelconque qualité du conteneur ou de ses composants n'est pas liée au cycle d'utilisation, mais au temps, une durée de vie minimale doit être indiquée.

Matériau

Le conteneur et ses composants doivent être capables de résister à la stérilisation à la vapeur d'eau, sans aucun effet nocif pour le conteneur et ses composants.

Les propriétés de barrière microbienne doivent être conformes aux spécifications du paragraphe 5.3 des exigences générales.

Le conteneur et ses composants réutilisables doivent être capables de résister à des procédures de nettoyage adaptées, sans effet contraire sur les qualités du conteneur ou de ses composants qui entraîneraient le non-respect des exigences générales.

Les matériaux utilisés pour le conteneur ou ses composants doivent être stables à la lumière. Ils ne doivent libérer aucune substance toxique ou pouvant entraîner un effet négatif sur les qualités de la charge.

Si le conteneur et/ou ses composants sont constitués de matériaux différents, cette différence ne doit être la cause d'aucune interaction négative (par exemple : corrosion par contact).

En utilisation normale, les matériaux utilisés pour le conteneur ou ses composants ne doivent pas permettre l'accumulation de charge électrostatique.

Le matériau, la conception, la construction et la finition de surface doivent faciliter une désinfection et un nettoyage interne et externe aisés.

Les nuances d'acier inoxydable les plus utilisées ont pour références normalisées Z2CN18-10,

Z2CN18-9 et Z6CN18-9, qui sont tous des aciers à basse teneur en carbone contenant des proportions élevées de chrome et de nickel.

Marquage

Le conteneur doit être marqué du nom, ou de la marque du fabricant ou du fournisseur ou de leur marque commerciale, ainsi que de ses dimensions nominales et/ou un code d'identification.

Informations à fournir par le fabricant

Ce sont :

- la spécification de la partie essentielle
- le mode d'inspection et de maintenance et/ou de remplacement
- la durée de vie du conteneur (cycles d'utilisation)
- la durée de vie du joint
- les procédures de nettoyage.

Dimensions

Cette norme fixe les dimensions extérieures suivantes :

- longueur : 600 mm x largeur 300 mm ;
- hauteur : 270, ou 210, ou 160, ou 140, ou 110 mm.

L'eau stérile et les eaux à l'hôpital

L'hôpital utilise une grande quantité d'eau, en moyenne **800 litres par lit et par jour**, alors que la consommation nationale est de **195 litres** par jour et par personne, (INSEE-1993) c'est-à-dire en moyenne quatre fois plus. Le second chiffre, variable suivant les pays, est depuis toujours utilisé comme un indice d'hygiène. Les romains, dont la réputation en matière d'hygiène n'est plus à faire, étaient grands consommateurs d'eau. Les vestiges des grands aqueducs ainsi que des thermes, autour du bassin méditerranéen, sont là pour le rappeler.

La qualité de l'eau utilisée à l'hôpital est fonction de son usage.

L'eau **potable** représente le premier niveau de qualité bactériologique.

Pour être reconnue potable, l'eau doit être conforme à la norme parue au Journal Officiel des Communautés Européennes le 30 août 1980. Cette eau ne doit contenir ni micro-organisme pathogène, ni souillures fécales, et un nombre limité de colonies.

La législation française rend le directeur de l'hôpital responsable de la qualité de l'eau. Il doit faire procéder à des analyses régulières (au moins trois fois par an). Les prélèvements réalisés suivant une procédure rigoureuse sont effectués au compteur de l'hôpital. Reconnue acceptable, il se peut que la qualité de l'eau soit ensuite dégradée par un réseau de distribution défectueux.

L'eau potable sert, essentiellement, à l'alimentation et au nettoyage.

Deuxième niveau de qualité : l'eau potable est **désinfectée**.

Cette qualité d'eau est particulière à l'hôpital. Elle correspond selon la définition des normes sur la désinfection à l'abaissement de la population initiale de micro-organismes de 99,999 % (5 log).

Cette eau est destinée aux soins et, éventuellement, au lavage des mains du personnel soignant, notamment, le lavage des mains des chirurgiens.

On ne peut plus ignorer, aujourd'hui, quel fût le mérite de **Semmelweis** d'avoir prouvé, de façon irréfutable, la nécessité du lavage méticuleux des mains. L'un de ses historiographes rapporte que, contrôlant avec rigueur les mesures prophylactiques rendues obligatoires dans son service d'obstétrique, en quelques mois, la mortalité des parturientes chuta de 18 à 1,27 %.

C'est au début de ce siècle qu'apparurent les premiers appareils de désinfection de l'eau. Ces appareils procédaient tous par voie thermique, soit que l'on récupérât les condensats à la purge



Figure 1 : La maternité Saint-Roch à Budapest, où Semmelweis exerça après son retour en Hongrie (cliché A. DAUPHIN).

des autoclaves, ou en provenance des générateurs de vapeur, soit que l'on utilisât un générateur spécialement conçu pour cet usage, dans lequel l'eau était portée à 120 °C pendant une heure. Quel qu'ait pu être le soin avec lequel cette eau était préparée, sa qualité se dégradait dès l'extraction du réservoir. Malgré la mise en service de dispositifs ingénieux de décontamination des canalisations par la vapeur, et de commande de puisage par des robinets dits au « coude » ou à « à commande fémorale », les risques de recontamination étaient encore élevés.

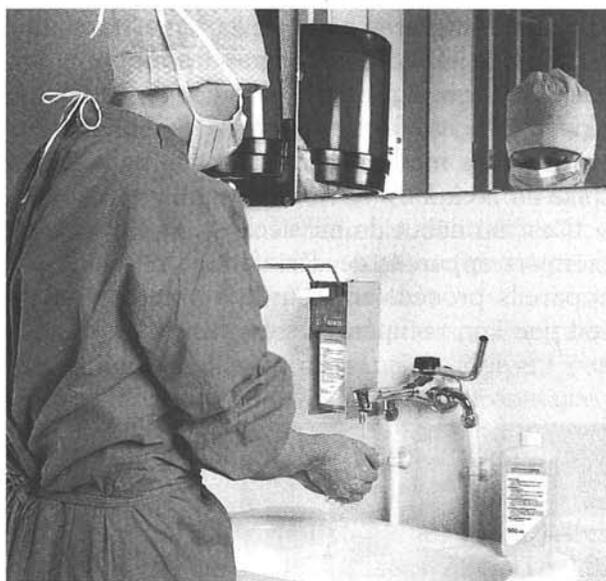


Figure 2 : Praticien hospitalier se lavant les mains (document ANIOS).

Cette recontamination de l'eau, par les canalisations, est connue sous le nom de contamination ascendante. Celle-ci est favorisée par l'entartrage qui constitue un support très favorable à la prolifération des micro-organismes.

En 1906 fut breveté à Paris « l'emploi des lampes à vapeur de mercure en quartz pour stériliser les liquides alimentaires tels que l'eau ». Cette technique est encore employée dans quelques établissements de soins.

Nul ne conteste le pouvoir bactéricide des rayons ultra-violet. De nombreux travaux ont porté sur l'utilisation, à cet effet, de la radiation 253,7 nm émise par la vapeur de mercure. Quoiqu'il en soit, la question que l'on doit se poser est la suivante : les appareils producteurs d'eau « stérile » par rayonnement ultra-violet améliorent-ils la qualité de

l'eau de façon significative ? Une enquête, menée de façon approfondie, en 1982 dans 50 services hospitaliers de l'Assistance Publique de Paris, donne à cette question une réponse tout à fait négative.

Ce procédé est donc aujourd'hui abandonné.

Deux autres procédés sont utilisés à l'hôpital pour la désinfection de l'eau.

Le premier est un procédé chimique : la **javellisation**.

L'eau de Javel est connue pour être un agent bactéricide puissant et à très large spectre. Elle agit par oxydation sur tous les micro-organismes, même lorsqu'ils sont sporulés.

Simple dans leur conception, robustes, économiques à l'emploi, ces javellisateurs ne sont pas exempts d'inconvénients : présence de charbon actif (utilisé pour la déchloration), entartrage, favorisant tous deux le développement de micro-organismes, stagnation de l'eau, contamination ascendante (inhérente à tous les procédés sans exception). Pour ces raisons, ces appareils sont de moins en moins utilisés.

Le deuxième est un procédé physique utilisant la **microfiltration stérilisante** à 0,2 µm. Cette technique, en constant progrès, paraît être la plus efficace à condition d'être soigneusement contrôlée (remplacement des filtres, stérilisation quotidienne du carter, désinfection périodique en circuit, etc.).

En raison de l'efficacité variable de ces divers procédés de désinfection, il est nécessaire d'effectuer des contrôles ponctuels systématiques de l'eau des différents services hospitaliers. Il existe, aujourd'hui, au moins une méthode de contrôle de la qualité de l'eau (Millipore Swab Test[®]) simple, rapide, fiable, peu onéreuse, et, par conséquent, à la portée des responsables des services utilisant l'eau désinfectée.

Ce contrôle systématique permet de tester diverses qualités d'eau désinfectée et de savoir si elles correspondent aux besoins spécifiques envisagés.

Il est très remarquable de constater qu'en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas et en Suisse, les dispositifs évoqués ci-dessus sont quasiment inconnus et que l'on préconise l'eau de ville pour le lavage des mains des chirurgiens, ce qui d'ailleurs se pratique en France de plus en plus, en respectant les procédures évoquées ci-dessus.

Une étude, réalisée à l'hôpital de COLMAR, et publiée par la revue *Hygiènes* n° 4 (1994) démontre que l'eau du robinet suffit pour réaliser un lavage

chirurgical des mains à condition que ce dernier soit fait selon les règles en respectant les temps recommandés, lavage en trois temps ayant une durée totale de 9 minutes.

Ces résultats corroborent ceux de l'enquête réalisée à Paris, citée ci-dessus.

Troisième niveau de qualité : l'eau **stérile**.

Les divers niveaux de qualité de l'eau figurent à la Pharmacopée française dans les monographies suivantes : eau potable, eau purifiée, eau de dilution du soluté concentré pour hémodialyse, et eau stérile, elle-même subdivisée en :

- eau stérile en vrac,
- eau pour préparations injectables.

L'eau stérile ne peut être que de l'eau conditionnée dans des récipients étanches : flacons de verre, bouteilles en matière plastique ou contenants souples en PVC, ampoules, etc. Pour atteindre le niveau de stérilité, c'est-à-dire moins d'une unité de conditionnement contaminée pour un million d'unités, ces conditionnements unitaires sont nécessairement « autoclavés ».

La qualité stérile et apyrogène est celle qui est requise pour les préparations injectables, appelée communément eau PPI.

L'EAU D'ALIMENTATION DES GÉNÉRATEURS DE VAPEUR POUR STÉRILISATEURS

Cette qualité d'eau nécessite une mention particulière.

L'annexe B (informative) de la norme EN 285 récapitule dans un tableau les qualités maximales d'impuretés pour l'eau d'alimentation des générateurs de vapeur, et pour les condensats.

Dans cette annexe, au sujet de la dureté de l'eau, il est indiqué que cette dureté devrait être inférieure à 0,02 mmol/l pour la somme des ions Calcium et Magnésium. Des valeurs de dureté au-delà de cette limite peut entraîner des problèmes d'entartrage et de corrosion.

Cette limitation conduit le plus souvent à l'installation d'un adoucisseur d'eau.

Pour se conformer aux recommandations de cette annexe, certains services hospitaliers pou-

TABLEAU I
LIMITES DES CONCENTRATIONS
EN IMPURETÉS PRÉSENTES DANS LE
CONDENSAT ET L'EAU D'ALIMENTATION
DES GÉNÉRATEURS DE VAPEUR
SELON EN 285, ANNEXE B

	Condensat	Eau d'alimentation
Résidus d'évaporation	≤ 1,0 mg/kg	≤ 10 mg/kg
Silice SiO ₂	≤ 0,1 mg/kg	≤ 1,0 mg/kg
Fer	≤ 0,1 mg/kg	≤ 0,2 mg/kg
Cadmium	≤ 0,005 mg/kg	≤ 0,005 mg/kg
Plomb	≤ 0,05 mg/kg	≤ 0,05 mg/kg
Traces de métaux lourds, sauf fer, cadmium, plomb	≤ 0,1 mg/kg	≤ 0,1 mg/kg
Chlorure	≤ 0,1 mg/kg	≤ 2 mg/kg
Phosphate	≤ 0,1 mg/kg	≤ 0,5 mg/kg
Conductivité	≤ 3 μS/cm (à 20 °C)	≤ 15 μS/cm
pH (degré d'acidité)	5 à 7	5 à 7
Aspect	Incolore Propre Sans sédiment	Incolore Propre Sans sédiment
Dureté (Σ ions alcalino-terreux : Ca + Mg)	≤ 0,02 mmol/l	≤ 0,02 mmol/l

Note : L'utilisation d'eau d'alimentation ou de vapeur d'eau avec de impuretés à des niveaux qui dépassent ceux donnés ci-dessus peut fortement réduire la durée de vie d'un stérilisateur et compromettre la garantie du fabricant.

sent plus loin la purification chimique en déionisant plus ou moins complètement l'eau soit par des systèmes de déminéralisation (résines anioniques, cationiques, quelquefois lits mélangés finisseurs) soit par osmose inverse.

AUTRES USAGES SPÉCIFIQUES

L'hôpital utilise également de l'eau pour des usages très spécifiques comme la **dialyse rénale** ou les **piscines de rééducation**. De nombreux articles documentés ayant été consacrés à ces sujets particuliers, nous invitons le lecteur à s'y référer.

La désinfection de l'air et des surfaces

L'aérobiocontamination fait l'objet de nombreuses recommandations de l'ASPEC (Association pour la Prévention et l'Étude de la Contamination).

Outre la désinfection chimique, deux procédés physiques sont employés à l'hôpital pour la décontamination de l'air ambiant : les appareils à rayonnement ultraviolet et la filtration.

LES APPAREILS À RAYONNEMENT ULTRAVIOLET

Le rayonnement ultraviolet est un rayonnement électromagnétique dont le spectre s'étend depuis les limites de la lumière visible, correspondant à une longueur d'onde d'environ 400 nm, jusqu'aux rayons X « mous » de longueur d'onde 30 nm.

Le rayonnement ultraviolet est classé en plusieurs catégories suivant leur longueur d'onde.

Le rayonnement UV A, de longueur d'onde $300 \text{ nm} < \lambda < 400 \text{ nm}$, émis par toutes les sources ultraviolettes. Il traverse le verre, n'a qu'un faible pouvoir bactéricide, il ne provoque pas l'érythème cutané, mais il est responsable de réaction de photosensibilisation.

Le rayonnement UV B, $290 \text{ nm} < \lambda < 315 \text{ nm}$, émis par les lampes à vapeur de mercure. Il ne traverse pas le verre, a un pouvoir bactéricide moyen et provoque l'érythème cutané.

Le rayonnement UV C ou UV lointain, $200 \text{ nm} < \lambda < 290 \text{ nm}$. Il traverse le verre, possède un fort pouvoir bactéricide avec un maximum au voisinage de 265 nm, valeur proche de la raie de 253,7 nm du mercure. Il a une faible action érythémateuse.

Le rayonnement UV très lointain n'est émis que par des dispositifs sous vide. Il est absorbé par la couche d'ozone stratosphérique et n'atteint pratiquement pas le sol.

La puissance utile, c'est-à-dire bactéricide, des tubes est d'environ 45 % de leur puissance nominale (30 W). Leur durée de vie moyenne est de l'ordre de 7 500 heures. Il ne faut pas se fier à la lumière bleutée émise par les tubes (λ environ 400 nm), qui n'est pas bactéricide, et qui subsiste alors que le tube usé n'est plus efficace.

A cause du danger que le rayonnement UV présente pour les yeux, les appareils utilisant ce rayonnement ne peuvent être utilisés qu'en dehors de la présence humaine. L'éclairement, exprimé en W/cm^2 , diminue considérablement avec la distance. Par exemple, un tube à cathode, dite chaude, de 30 W, produit une densité de rayonnement de $650 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ à 20 cm ; celle-ci tombe à $75 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ à une distance d'un mètre. Il est donc nécessaire, pour obtenir un effet bactéricide, de prévoir un nombre suffisant d'appareils placés à une distance convenable. L'utilité des appareils à UV est limitée aux sas de petites dimensions, aux hottes de sécurité utilisées en microbiologie, et, d'une manière générale, à une utilisation dont l'efficacité attendue n'excède pas une distance de deux mètres de la source de rayonnement UV, à condition de valider le process.

Ce procédé de désinfection est de moins en moins employé.

Certains appareils ont été conçus pour fonctionner en présence humaine. La technique de ces appareils consiste à faire circuler l'air le long du tube, leur efficacité est très controversée.

LA FILTRATION DE L'AIR

De plus en plus de locaux à usage industriel, en particulier dans l'industrie électronique, utilisent des atmosphères très purifiées. En matière de qualité d'air, il convient de bien distinguer la **contamina-**

tion particulière, qui est celle dont on se préoccupe dans l'industrie électronique, et la **contamination en micro-organismes**, à laquelle peuvent être liés des risques pathogènes.

On a l'habitude de mesurer le degré de biocontamination en comptant les **particules** donnant **naissance** à des colonies (p.n.c.) après incubation de 48 heures à 37 °C sur gélose. Les p.n.c. en suspension dans l'air, dans les salles d'opération, proviennent essentiellement de la desquamation de la peau qui provoque l'émission continue de p.n.c. par le personnel soignant et par le malade.

Pour décontaminer l'air, celui-ci est soufflé au travers d'un filtre dont l'efficacité est définie par sa référence dans l'une des deux classifications suivantes :

- La classification d'empoussièrement particulière selon la norme AFNOR NF X 44-101, qui est établie pour des particules de dimensions supérieures ou égales à 0,5 µm et 5 µm.

TABLEAU I
LES CLASSES D'EMPOUSSÈREMENT

Classe d'empoussièrement	Concentration maximale en nombre de particules par mètre cube pour les niveaux	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
4 000 000	4 000 000	25 000
400 000	400 000	2 500
4 000	4 000	25

BPF 1993, ministère des Affaires Sociales, secrétariat d'état chargé de la Santé.

On consultera également, la norme AFNOR NF X 44102 pour les essais d'efficacité des filtres.

- La classification bactériologique qui, elle, se réfère au nombre de particules viables par unité de volume.

TABLEAU II
LES CLASSES BACTÉRIOLOGIQUES

Classe bactériologique	Concentration en nombre de particules viables par m ³ d'air
B 100	≤ 100
B 20	≤ 20
B 5	≤ 5

La décontamination de l'air dans un local comme une salle d'opération est essentiellement fonction du taux de renouvellement horaire. Un taux de renouvellement de l'air non inférieur à 50 volumes/heure, et la présence de filtres bactériologiques, entraînent une réduction de la contamination microbiologique ambiante supérieure à 99 % en moins de 20 minutes. Dans les chambres de malades, les valeurs souhaitables sont de l'ordre de 12 à 14 renouvellements par heure.

Depuis 1964, les tests de réception et le contrôle des salles d'opération sont codifiés. Ce code définit cinq classes de cinétique de décontamination particulière (CP), selon le temps maximum pour obtenir une décontamination de 90 %. Il définit, également cinq classes de cinétique de biocontamination (CB), selon le temps maximum pour obtenir une biodécontamination de 90 %.

Par exemple, pour les classes CP 10 et CB 10, le temps maximum pour parvenir à ce seuil de 90 % est de 10 minutes.

Dans une salle d'opération, les zones à protéger, en priorité, par une aéro biodécontamination efficace, sont la table d'opération et la table à instruments, c'est-à-dire, l'environnement immédiat de la plaie. Les limites de ces zones devraient être matérialisées au sol.

Lorsqu'une installation de conditionnement d'air comporte un humidificateur, celui-ci doit, impérativement, se trouver en amont du filtre.

Pour mémoire, il faut signaler que certains environnements exigent une haute protection. Ils peuvent être réalisés au moyen d'installations à flux laminaire dont la description n'entre pas dans le cadre de cette étude.

Raymond Vilain, qui au talent du chirurgien ajoutait la rigueur de l'épidémiologiste, écrivait il y a une quinzaine d'années :

« Nous préférons aux salles d'opérations construites sur le modèle des sous-marins nucléaires, ces salles d'opérations aux fenêtres largement ouvertes. Nous y pratiquons des interventions à haut risque infectieux telles les replantations de membres.

Nous détestons être tributaires d'une ventilation centrale difficile à surveiller, coûteuse à entretenir en bon état, capable de tomber en panne et nous n'accordons aucune valeur réelle, pour la diminution du risque infectieux, à l'air stérile, même si un flux laminaire le distribue.

En salle aseptique, là où sont pratiquées les interventions à risque infectieux, nous montons la garde à l'entrée empêchant la pénétration de

tout matériel non stérile, de tout personnel non habillé correctement en chirurgical, de toute circulation excessive.

En salle aseptique, là où sont menées les interventions sur des foyers infectieux, nous montons la garde à la sortie. Tout le linge souillé, tous les instruments, toutes les tenues des différents personnels sont immédiatement éradiqués de façon à ne pas polluer l'environnement.

Pour ajouter à la sécurité, les équipes aseptiques sont en blanc, les septiques en bleu : la rigueur de la gestuelle compte plus que les détails architecturaux. »

LA DÉSINFECTION CHIMIQUE DE L'AIR

Celle-ci vise à réduire le nombre de micro-organismes contenus dans l'air à l'aide de gaz ou d'aérosols désinfectants. De nombreux essais démontrent le peu d'efficacité de ces agents.

En réalité, la biocontamination de l'air a beaucoup moins d'influence néfaste qu'on ne lui prête. Les progrès récents de l'épidémiologie ont montré que les maladies contagieuses d'origine aérienne sont rares par rapport à celles véhiculées par l'eau, milieu beaucoup plus favorable à la multiplication bactérienne.

Les infections nosocomiales sont essentiellement dues aux contacts septiques, surtout par les mains, sans que l'air n'ait à intervenir, cf. « introduction » page 3.

La prévention du risque infectieux doit s'exercer, en priorité, par la désinfection des surfaces puis par la désinfection de l'air.

LA DÉSINFECTION DES SURFACES

Le Code de la Santé Publique rend obligatoire la désinfection des locaux dans le cas de certaines maladies contagieuses.

A l'hôpital, de nombreux locaux sont régulièrement désinfectés : blocs opératoires, blocs obstétricaux, salles de réanimation, de soins intensifs... Rappelons que la désinfection doit permettre d'abaisser la contamination microbiologique d'au-moins 5 puissances de 10 (99,999 %), pour répondre à la définition de la normalisation française.

S'agissant des parois des locaux, il convient de se référer à la norme AFNOR NF T 72-281, sur les procédés de décontamination des surfaces par voie aérienne dans des enceintes closes.

Lorsque l'activité désinfectante a été établie quantitativement, il est préférable d'utiliser le terme normalisé de désinfection au lieu de décontamination qui n'a pas de signification quantitative.

Les procédés de désinfection qui ont une activité biocide en conformité avec les exigences de la norme NF T 72-281, sont soumis au contrôle du Laboratoire National de la Santé. Le rapport de ce Laboratoire est présenté au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, lequel donne un avis favorable ou non. En fonction de cet avis, le ministre de la Santé délivre ou non un agrément au couple appareil-produit pour une durée de 10 ans.

La liste des procédés de désinfection pour lesquels a été délivré un agrément ministériel (Santé) est annexée au *Guide sur la désinfection des surfaces par voie aérienne en milieu hospitalier*, édité par le ministère de la Santé.

Ce guide précise qu'il est préférable de ne plus utiliser la terminologie du décret de 1967 qui distinguait la désinfection terminale effectuée après le départ du malade, et la désinfection continue, effectuée en présence du malade. Les procédés de désinfection continue s'étant avérés inefficaces, il ne leur a été délivré aucun agrément depuis 1967.

Le qualificatif **terminal** associé à ces procédés doit être remplacé par « **hors présence humaine** ».

La désinfection des surfaces, hors présence humaine, est effectuée soit par la formolisation, soit par dispersion de désinfectants.

Dans les deux cas, les surfaces doivent être préalablement nettoyées.

Avant formolisation, on doit procéder à un calfeutrage soigneux du local.

Le guide précédemment cité précise que la température dans le local doit être au moins égale à 19 °C et l'hygrométrie voisine de 70 à 80 %.

Le formaldéhyde gazeux doit être utilisé à une concentration d'au moins 4 mg/m³.

La durée minimale du traitement est de quatre heures. En fin de traitement, il est souhaitable de neutraliser le formaldéhyde résiduel par de l'ammoniac, de façon à pouvoir réutiliser rapidement les locaux traités, cette opération dure de 3 à 4 heures.

Les sols constituent une surface, par destination, plus souillée que les autres. Ils font donc l'objet de



Figure 1 : Matériel de désinfection par voie aérienne (document ANIOS).

plus fréquentes opérations de nettoyage-désinfection. On utilise une très grande variété de produits dont l'activité est nettoyante (tensio-active) ainsi que biocide.

Il est important de souligner la nécessité d'utiliser la technique dite des « deux sceaux » : un pour le produit désinfectant, l'autre pour le rinçage de la serpillère, afin d'éviter de contaminer le produit désinfectant avec des matières organiques.

Cette technique est décrite, de façon détaillée, dans le volume *les Antiseptiques et les Désinfectants* de cette collection Pharmascopie - Soins et Thérapie, 1994, pages 159-163.

La désinfection des surfaces, hors présence humaine, par dispersion de désinfectants, est réalisée par émission de dispersats à l'état solide ou liquide, au moyen de dispositifs le plus souvent pneumatiques. Les temps de contact sont en général assez courts : une à trois heures. Ces procédés ne nécessitent pas un calfeutrage préalable aussi important que pour la formolisation.

L'impression agréable, associée à la bonne odeur, est sans rapport avec la qualité de l'air et assimilée trop souvent à une décontamination qui, en fait, est illusoire.

La centralisation de la stérilisation

Dans la plupart des hôpitaux anciens, le local de stérilisation est une annexe du bloc opératoire.

Parmi les objectifs qui ont présidé à la conception des hôpitaux neufs construits à partir des années soixante, ceux de l'amélioration de la qualité et de la gestion figurent parmi les tous premiers.

Dans cet esprit, la stérilisation centrale est devenue un service médico-technique à usage collectif ; y sont réunis l'ensemble des moyens nécessaires et des compétences à la stérilisation.

Issue de considérations économiques, la centralisation de la stérilisation a entraîné un progrès de l'hygiène hospitalière si important qu'il est difficile d'imaginer un retour en arrière.

La résolution (72) 31 du **Conseil de l'Europe** concernant l'hygiène hospitalière, adopté par le Conseil des ministres le 19 septembre 1972 indique : « *qu'il conviendrait de prendre les mesures suivantes pour prévenir la transmission des micro-organismes, afin de supprimer la contamination par le matériel : exiger que des **Ser-***

VICES de stérilisation Centrale soient créés et exploités ».

En France l'organisation de tels services a fait l'objet de la fiche technique d'organisation hospitalière n° 11 - Fascicule spécial n° 82/30 bis édité par le ministère de la Santé.

Le regroupement des moyens et des compétences dans une stérilisation centrale¹ présente les principaux avantages suivants :

- Meilleure préparation des objets à stériliser.
- Conditions optimales d'exploitation des matériels de stérilisation et des produits stérilisés permettant de limiter notamment le surstockage et la péremption dans les unités de soins.

1 - Ce service est souvent désigné sous les sigles CAMS, ou CAMSP dont la signification est Centrale d'Approvisionnement en Matériel Stérile et en Pansement. Ce service couvre non seulement la Stérilisation Centrale, mais aussi : le laboratoire de contrôle, le magasin du matériel stérile à usage unique et du pansement ainsi que la désinfection.

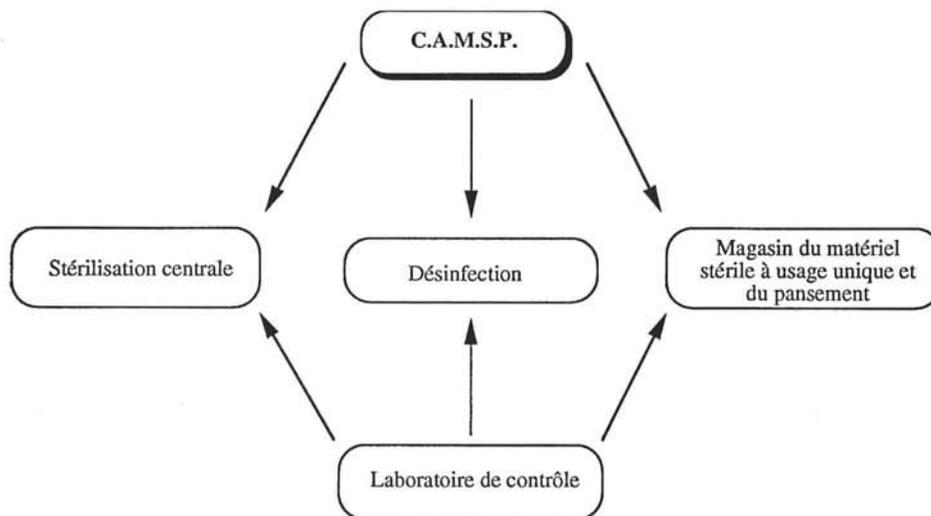


Figure 1 : Organisation de la CAMSP du CHRU de Grenoble.

- Bonnes conditions de contrôle.
- Amélioration des conditions d'exploitation, en particulier, de la maintenance.
- Spécialisation du personnel encadré par un responsable unique.
- Information du personnel médical sur les nouveautés.

Il en résulte une amélioration de la qualité.

Cette amélioration réside principalement dans l'observation rigoureuse des règles de bonne pratique, plutôt que dans des contrôles *a posteriori* effectués pour rechercher une éventuelle non qualité.

En améliorant la qualité de l'objet stérilisé, la centralisation de la stérilisation est devenue un facteur essentiel de l'amélioration de la qualité des soins.

Comme toute règle, celle de la centralisation souffre des exceptions dues aux problèmes spécifiques de certains services, que l'on ne peut résoudre que dans des stérilisations satellites placées sous la responsabilité de la Stérilisation Centrale.

Néanmoins, la stérilisation par les gaz doit toujours être pratiquée dans le service central de stérili-

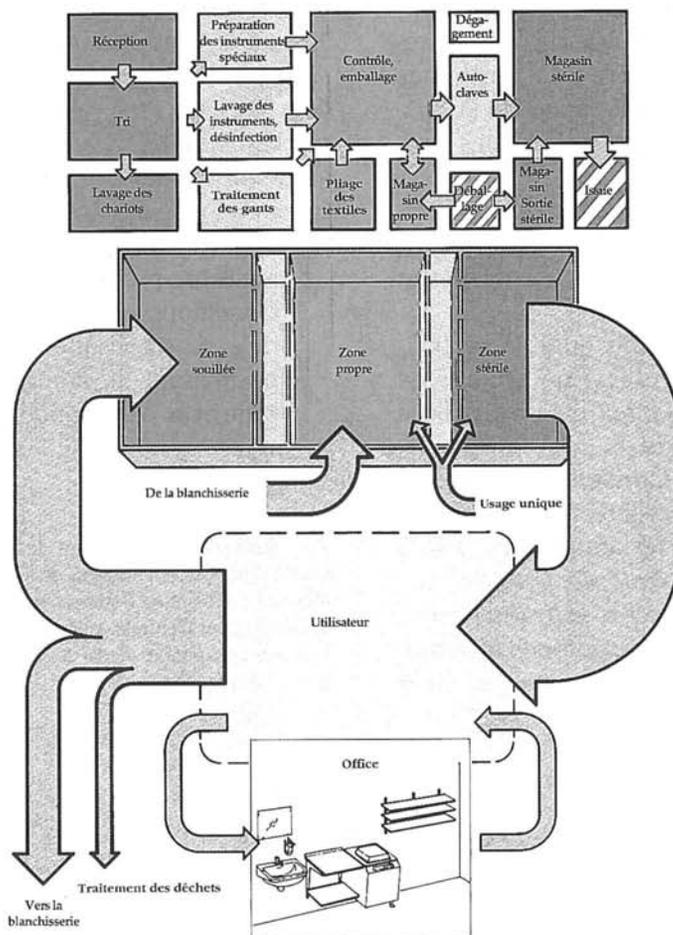


Schéma de principe d'une substérilisation

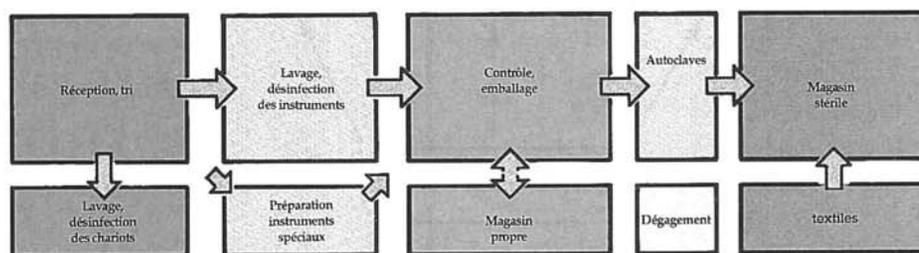


Figure 2 : Schéma de principe d'organisation d'une stérilisation centrale (document LEQUEUX).

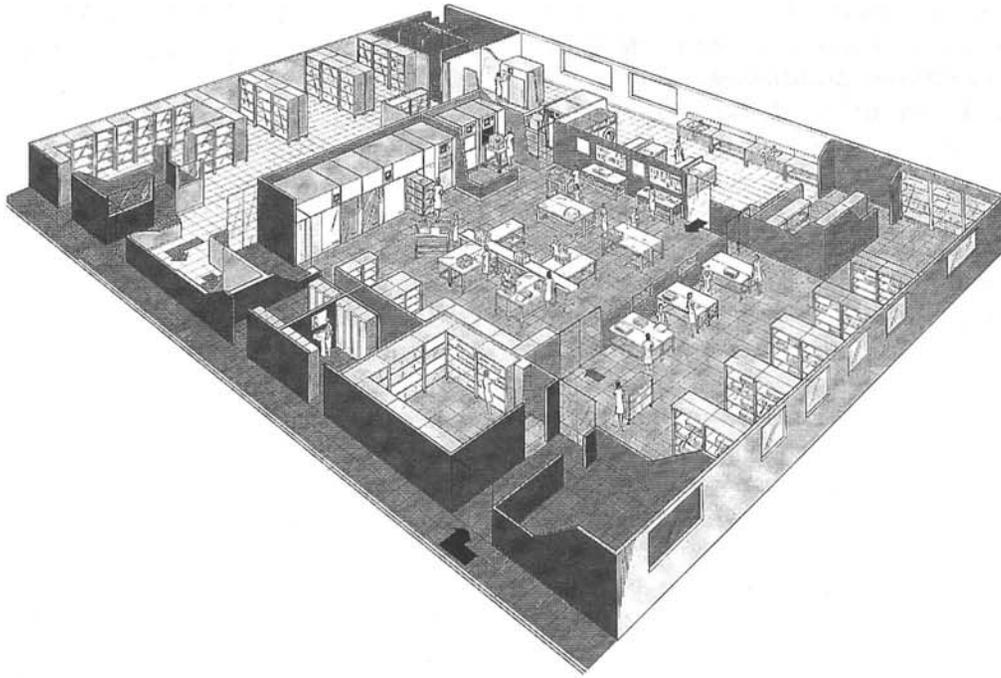


Figure 3 : Vue aérienne de la stérilisation centrale du CHRU de Saint-Étienne.

sation, afin de mieux contrôler le respect des contraintes réglementaires particulières à ce mode de stérilisation.

La Circulaire ministérielle du 7 décembre 1979 est à ce sujet très précise : « *le Directeur de l'Établissement doit nommer après proposition de la Commission Médicale Consultative une personne qualifiée **chargée de la surveillance** de la stérilisation par l'oxyde éthylène (surveillance des appareillages et du bon usage qui en est fait, surveillance de la qualité de la stérilisation et de la désorption) et de donner un avis consultatif lors de l'acquisition et de la mise en place de tout nouvel équipement de stérilisation.*

*La notion d'«**unité centrale de stérilisation**, spécialement équipée et servie par du personnel qualifié» implique l'existence d'un responsable de cette unité...*

*Le contrôle de la désorption doit également être effectué conformément à la réglementation en vigueur par un **responsable** muni des moyens nécessaires pour l'exécution de ces contrôles... »*

Ce texte a été complété par un passage de l'Instruction technique du 24 juillet 1980 déjà cité au chapitre 9 page 124 précisant que : « *le respect des prescriptions d'exploitation figurant dans les présentes règles est assuré par un **responsable nommé désigné** par le chef d'établissement* ».

Les locaux de stérilisation centrale ont une dimension qui dépend du volume d'articles à traiter quotidiennement.

Ce volume est lui-même fonction :

- du nombre de salles d'opérations et de consultations,
- de la spécialisation des salles,
- du nombre d'interventions par salle et par jour,
- du nombre d'unités de soins.

Le volume à traiter varie suivant l'utilisation, plus ou moins grande, d'articles jetables. Des spécialistes citent des volumes à stériliser compris entre 10 et 30 litres/jours/lit actif, dans des locaux dont la surface est comprise entre 0,5 et 1 m² par lit actif.

LES LOCAUX DE STÉRILISATION CENTRALE

Ces locaux sont répartis en plusieurs zones : en amont la **zone sociale** (vestiaire, salle de détente, bureaux...) après laquelle est située la **zone de déconditionnement**. Dans cette zone sont reçues les matières premières généralement conditionnées en cartons. Cette zone devrait être maintenue en légère dépression.

Les matières premières déconditionnées sont transportées sur des chariots en **zone de stockage du matériel de conditionnement**.

Les **zones de réception, de tri, et de lavage** comprennent des plans de travail, des emplacements pour le lavage manuel équipés de pistolets à eau sous pression et à air comprimé, un secteur, isolé des précédents, spécialisé pour le lavage en machine, et enfin un autre secteur isolé où sont lavés les chariots et les bacs de transport qui arrivent souillés des blocs opératoires et des unités de soin.

La zone suivante est la **zone de conditionnement** où s'effectue la vérification et le pliage des textiles. Cette zone est à empoussièremment contrôlé et maintenue en pression négative par rapport aux autres espaces de la zone de conditionnement, lesquels sont affectés à la préparation des sets de service et des boîtes d'instruments des blocs opératoires.

A l'extrémité de cette zone sont placés les stérilisateurs à double ouverture permettant le déchargement du matériel stérilisé dans la **zone de stockage** des produits finis.

LE PERSONNEL DE STÉRILISATION CENTRALE

Puisque des textes réglementaires ont attribué au pharmacien hospitalier la responsabilité du contrôle des fournitures stériles, il lui incombe de toute évidence la responsabilité du service de stérilisation centrale.

Placé directement sous son contrôle, ce service est encadré par un personnel médicotechnique le plus souvent un(e) surveillant(e), infirmier(e), ayant une expérience prolongée des blocs opératoires lui permettant d'aborder, d'égal à égal, avec les autres surveillants de service, tous les problèmes ayant trait à l'asepsie.

Le personnel d'exécution devrait avoir un niveau professionnel au moins équivalent à celui des aide-soignant(e)s et avoir reçu une formation indispensable en matière d'hygiène, afin qu'il comprenne les raisons de la minutie qu'exige son travail. La prise de conscience de cette responsabilité est un excellent moyen de motivation, cf. chapitre 5, pages 65 et suivantes.

La maintenance des équipements

La maintenance est constituée par l'ensemble des actions permettant de maintenir, ou de rétablir, un bien dans un état spécifié ou en mesure d'assurer un service déterminé.

Il s'agit donc, avant qu'apparaisse tout dysfonctionnement, de prévenir les pannes, c'est le domaine de la **maintenance préventive**.

Les opérations de maintenance préventive peuvent être effectuées en dehors de la période normale d'utilisation de l'équipement, à la différence des opérations de dépannages qui interviennent après interruption du fonctionnement, on parle alors de **maintenance curative**.

Les deux modes de maintenance : préventive ou curative ne sont pas antinomiques. Le constructeur fournit, en règle générale, des recommandations sur le contenu et la fréquence des interventions préventives périodiques, en précisant les pièces à changer systématiquement.

Un produit fini est un ensemble de composants, dont chacun a une durée de vie propre. En règle générale, les composants sont choisis pour avoir des durées de vie du même ordre de grandeur. Certains ont des durées de vie plus longues que d'autres. Dans le cas d'un appareil à pression timbré, c'est presque toujours l'ensemble cuve et porte(s) dont la durée de vie est la plus longue.

Des pannes successives, sur un même élément, pourraient faire conclure à la trop grande fragilité de cet élément. Cette conclusion peut être trop rapide, car elle ne tiendrait pas compte des interactions des composants les uns sur les autres.

Les trois objectifs du responsable de l'entretien sont :

- obtenir un taux de service maximum des installations dont il a la charge,
- avoir des installations sûres vis-à-vis du personnel qui les utilise,
- obtenir un coût d'entretien minimum. Si l'on sait que le coût annuel d'entretien d'un stérilisateur se situe entre 5 et 10 % de son prix

d'achat, on comprend l'importance de cet aspect de leur utilisation.

Les équipements de stérilisation ne doivent pas être évalués sur le seul critère de leur coût à l'achat, le coût doit être globalisé en y incluant le coût d'entretien. Seule l'addition de ces deux coûts a un sens économique. Au coût d'achat est alors substitué le **coût de service**, qui est celui de l'heure de marche de l'appareil, intégrant également le taux de disponibilité et la sécurité de son fonctionnement.

Le gestionnaire parvient au **coût de service minimum** en intégrant :

- la qualité du matériel,
- la qualité du personnel qui l'utilise et l'entretient,
- l'organisation de la maintenance.

La maintenance n'est pas limitée à l'intervention planifiée de techniciens extérieurs à l'établissement, on constate souvent que la meilleure efficacité est obtenue lorsque le personnel utilisateur est chargé lui-même d'entretenir ses équipements aux niveaux élémentaires de contrôle et de dépannage. Cela impose la formation du personnel chargé de la maintenance et du personnel utilisateur. Cette formation peut être dispensée par le constructeur lui-même.

Pour intervenir efficacement, il est indispensable de très bien connaître le principe de fonctionnement de l'appareil.

Une bonne maintenance nécessite l'étroite collaboration du technicien, chargé de la maintenance, et du personnel utilisateur.

La norme EN 285 stipule que le manuel d'entretien doit être **obligatoirement fourni** au moment de la livraison de l'appareil.

Ce manuel d'entretien doit comprendre :

- le calendrier d'entretien ou la fréquence des interventions,
- des schémas électriques,
- les plans des circuits hydrauliques,

- une liste complète des pièces de rechange,
- une liste des outils nécessaires pour entretenir et tester l'appareillage (outils spéciaux uniquement),
- le type de garantie offert,
- la liste des centres d'entretien et de dépannage du constructeur de l'appareil ou de son sous-traitant agréé,
- des directives permettant de rechercher les causes de dysfonctionnement et d'y remédier.

La tenue d'un **manuel d'entretien est obligatoire**. Ce registre doit comporter tous les détails de la vie du matériel : mise en service, visites périodiques d'entretien, réparations, etc.

L'examen du manuel d'entretien sur lequel sont notés :

- la liste des pannes et la durée d'indisponibilité,
- les résultats des différentes visites,
- les échanges préventifs ou curatifs de sous-ensembles,
- le coût des interventions,

permet de disposer d'un enregistrement complet de la vie de l'équipement et d'optimiser son fonctionnement pour l'avenir.

En particulier, il permet d'ajuster la liste des pièces de rechange à tenir en stock, en nombre et en qualité pour viser l'optimum entre le coût d'indisponibilité de l'appareil, en cas de rupture de stock, et le coût financier d'un surstockage de pièces de rechange.

Cela permet aussi d'aider à la décision de remplacement d'un matériel lorsque son coût d'entretien, ou le taux d'immobilisation devient exorbitant.

La maintenance préventive permet de réduire le nombre des pannes et, par conséquent, d'améliorer le taux de production des appareils.

La responsabilité de l'hôpital peut être mise en jeu pour défaut d'entretien.

C'est au responsable (directeur, gestionnaire des services économiques, responsable de maintenance...) de prendre la décision de choisir entre l'entretien de ses équipements par le constructeur ou par une société spécialisée. Ce choix n'est pas neutre et doit être soigneusement réfléchi.

Lorsque la décision est prise, la maintenance peut faire l'objet d'un contrat entre le prestataire de service et l'hôpital. Ce contrat doit comporter l'identification des matériels objet du contrat, et définir les modalités d'exécution ainsi que les limites d'intervention :

- périodicité des visites,
- durée et nature des travaux effectués lors des visites.

Les opérations courantes d'entretien sont décrites dans le contrat d'entretien.

On pourra utilement se référer à l'annexe C et aux appendices contenus dans le guide *Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charge à protection perméable* adopté le 14 juin 1990 par la section technique de la Commission Centrale des Marchés et publié sous le n° 5668 dans la collection des marchés publics. Ce guide est en cours de révision.

Pour conclure, en liaison avec le chapitre précédent, il est manifeste que la centralisation des équipements de stérilisation est un facteur de réduction des coûts d'entretien.

Quelques aspects économiques de la stérilisation

PRIX DE REVIENT DU MÈTRE CUBE STÉRILISÉ À L'HÔPITAL

Si l'industriel est rompu au calcul de ses prix de revient, leur méconnaissance mettant en jeu très rapidement la survie de son entreprise, ce sujet n'a pas la même acuité à l'hôpital. Il ne faudrait pas en conclure que les responsables hospitaliers ne font pas de gestion rigoureuse, ce qui est évidemment faux, cette remarque préliminaire n'a pour but que de souligner que la détermination du prix de revient n'occupe pas la même place dans la hiérarchie des priorités du pharmacien industriel et de son collègue hospitalier plus focalisé sur la qualité du service rendu, dont la finalité est prioritairement le soin du malade. En outre à l'hôpital les dépenses de stérilisation sont marginales : environ 0,2 à 0,5 % de la dotation globale de crédit, et on peut s'interroger sur l'utilité de mettre en place une procédure de comptabilité analytique détaillée dont l'intérêt n'est pas évident à première vue.

Enfin, à l'hôpital, ce sujet est plus difficile à délimiter, ou à évaluer, que dans l'industrie. Par exemple, si l'on peut cerner assez facilement les coûts directs afférents au ramassage, à la réception, au tri, au nettoyage, par contre il est plus difficile d'évaluer certains coûts indirects, par exemple l'amortissement des locaux (prétraitement, stérilisation, stockage stérile, gestion des arsenaux, administration...), voire même des coûts directs comme la consommation en eau et en énergie (électrique).

En se limitant au domaine de l'hôpital, et à la seule opération de stérilisation, le **choix optimisé** d'un stérilisateur (vapeur, gaz alkylant, ou autre procédé) repose sur l'évaluation d'un certain nombre de facteurs dont les principaux sont :

- le volume à stériliser par unité de temps (une semaine par exemple),

- la consommation en fluides (eau brute ou traitée, etc.),
- la consommation en énergie (électricité, vapeur, etc.),
- pour les stérilisateur à gaz, la consommation en agent alkylant (formaldéhyde, oxyde d'éthylène),
- les frais de personnel (55 % à 65 % du coût global),
- les frais généraux,
- les frais de traitement préalables à la stérilisation (tri, nettoyage, emballage),
- les frais de contrôle (stérilisation, désorption éventuelle),
- l'entretien,
- l'amortissement.

Cumulant l'expérience de la gestion du CHU de Mulhouse (1 400 lits actifs) et de celle du CHU de Haute Pierre à Strasbourg (1 300 lits actifs), M. Trescher, successivement Directeur Général, chargé des Services Économiques, de ces deux établissements, a calculé que le mètre cube de produit à stériliser (à la vapeur essentiellement) coûtait en 1989 entre 100 et 150 F/m³. Dans les deux cas les CAMS de ces deux établissements traitaient 7 000 à 8 000 m³/an.

Les chiffres cités doivent être examinés avec circonspection car selon que la stérilisation est effectuée isolément à proximité d'un bloc opératoire ou dans un grand service centralisé l'écart entre ces prix peut être important.

Le cas d'une stérilisation pratiquée à proximité d'un bloc opératoire (une ou plusieurs salles) est à rapprocher de celui d'un petit établissement autonome, une petite clinique privée par exemple.

Lors du colloque organisé en 1989 par le CEFH, le gestionnaire d'une clinique chirurgicale privée de 138 lits indiquait que la stérilisation de 786 m³ par an avait coûté 660 kF soit 840 F/m³, c'est-à-dire environ **six fois plus** que dans une CAMS. Argument qui milite pour la centralisation de la stérilisation dans les hôpitaux d'une certaine importance chaque fois que cela est possible.

Examinés avec le sens critique indispensable, ces calculs sont d'un grand intérêt car l'étude du **prix de revient par catégorie** de produits permet au gestionnaire de prendre des décisions motivées pour l'achat d'articles recyclables ou jetables.

Il n'est vraisemblablement jamais intéressant de restériliser des compresses, alors qu'à l'inverse dans la plupart des CAMS bien équipées on réalise des économies en restérilisant le linge opératoire.

Comparée à la stérilisation à la vapeur, la stérilisation à **l'oxyde d'éthylène** est **au moins quatre fois plus coûteuse**. Ce coût élevé pourrait justifier à lui seul la recommandation expresse de « ne stériliser à l'oxyde d'éthylène que ce qui n'est pas stérilisable autrement, **la stérilisation à la vapeur d'eau doit toujours être la méthode de première intention** ».

Cet ordre de grandeur est facilement contestable, car l'étude montre que la dépense relative au gaz constitue, à elle seule, en moyenne, la moitié du coût total de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène, et qu'elle peut également varier dans une très large fourchette.

Constructeur de stérilisateur utilisant l'oxyde d'éthylène dilué dans un mélange non explosif, l'auteur a calculé les coûts théoriques du mètre cube stérilisé par semaine, à partir d'hypothèses moyennes sur les différents paramètres constitutifs du coût. Les résultats sont consignés dans le tableau I.

Les résultats ne concernent que les stérilisateur utilisant le mélange oxyde d'éthylène-anhydride carbonique dans la proportion 10/90, en poids. Ce sont donc des appareils de taille modeste, pour la plupart à usage hospitalier.

Le cas des stérilisateur industriels dont les volumes sont compris entre 1 et 50 m³ qui utilisent d'autres mélanges, ou l'oxyde d'éthylène pur, ou encore des mélanges extemporanés, sera étudié plus loin. Les coûts figurant dans le tableau ci-dessus, publié en 1978, ont été actualisés dans les conditions économiques de 1995.

Ces résultats sont représentés graphiquement sur la figure 1 dont le principal intérêt est de mettre en lumière que le coût de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène préconditionné en mélange non explosif, est à peu près proportionnel à l'inverse du volume traité.

TABLEAU I
PRIX DE REVIENT DU MÈTRE CUBE
STÉRILISÉ PAR L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE

Volume utile du stérilisateur	80 litres		144 litres		360 litres		800 litres		1500 litres	
	F/m ³	coût du gaz %	F/m ³	coût du gaz %	F/m ³	coût du gaz %	F/m ³	coût du gaz %	F/m ³	coût du gaz %
0,75	2 000	23 %								
1	1 800	28 %								
2			1 200	38 %						
3			1 100	49 %	850	40 %				
4			1 050	51 %	750	47 %				
5			coût moyen		700	48 %				
6			1 100 F/m ³		680	55 %	660	51 %		
8			volume maxi		670	59 %	600	54 %		
10			4 m ³ /semaine		660	62 %	570	60 %	620	51 %
15					coût moyen		550	66 %	540	60 %
25					720 F/m ³		coût moyen		500	64 %
40					volume maxi		600 F/m ³		525	77 %
					10 m ³ /semaine		volume maxi		coût moyen	
							15 m ³ /semaine		550 F/m ³	

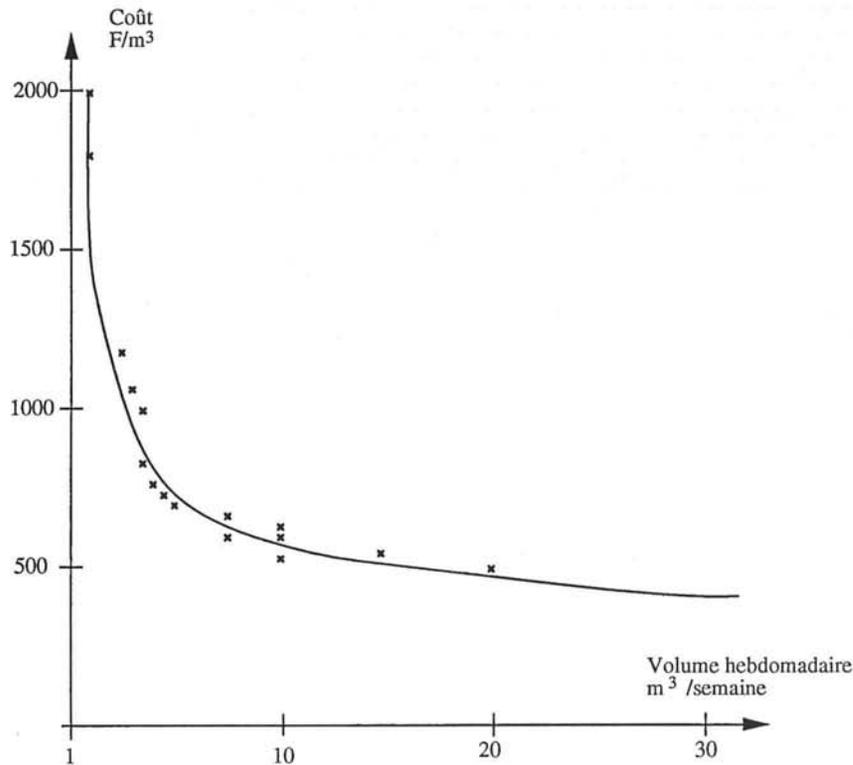


Figure 1 : Représentation graphique du prix de revient de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène.

En effet, le profil de la courbe est voisin de celui d'une hyperbole dont l'équation serait :

$$\text{Coût de la stérilisation} = \frac{k}{\text{volume traité}} + \text{frais fixes}$$

chacun des trois paramètres étant rapporté au même intervalle de temps (par exemple : la semaine).

– le coût moyen de la maintenance, était de 7 % de la valeur d'achat de l'appareil évalué au prix de remplacement.

Le rapprochement de ces deux chiffres démontre que les coûts d'entretien au cours de la vie d'un stérilisateur à vapeur seront voisins du prix d'achat de celui-ci. Le gestionnaire aura donc intérêt à suivre ces coûts avec la plus grande attention.

LES COÛTS DE MAINTENANCE DES STÉRILISATEURS HOSPITALIERS

En 1985, une société française construisant des stérilisateurs à vapeur et à oxyde d'éthylène, à usage hospitalier ou industriel, réalisait environ le quart de son chiffre d'affaires en assurant la maintenance d'environ les 2/3 du parc français des stérilisateurs hospitaliers. A partir de la connaissance détaillée de cette part très importante du parc hospitalier (environ 2 000 stérilisateurs), il avait été calculé qu'il y a dix ans :

- la durée de vie moyenne d'un stérilisateur hospitalier était d'environ 14 ans, avec une fourchette de variation de $\pm 50\%$ suivant que l'appareil était soumis à un usage intensif ou sous-employé ;

PRIX DE REVIENT DU MÈTRE CUBE STÉRILISÉ « À FROID » DANS L'INDUSTRIE

Il est intéressant de comparer les prix précédents (hospitaliers) aux prix de revient des procédés industriels actuels de stérilisation à froid. Ces procédés sont la stérilisation par l'oxyde d'éthylène, et la stérilisation par les rayonnements ionisants : γ ou électrons accélérés. L'un des paramètres importants qui présidera au choix de l'industriel du procédé de stérilisation sera le prix de revient au mètre cube de charge stérilisée.

Le tableau II, présenté par T. Sadat à la 6^e Kilmer Conference en 1993 a été établi par la Société Mölnycke dans le cadre d'une étude de faisabilité faite en 1990 avant l'installation d'une future unité de stérilisation.

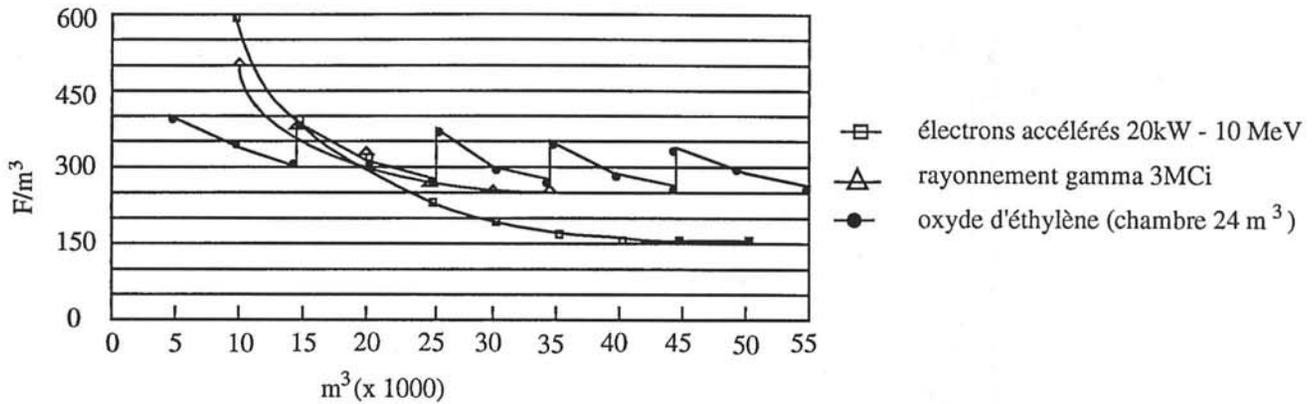


Figure 2 : Prix de revient de trois procédés industriels de stérilisation à froid (document MÖLNLYCKE).

Une enquête aussi exhaustive que possible effectuée par l'auteur en 1994 sur la stérilisation à

l'oxyde d'éthylène avait produit les résultats suivants :

TABEAU II
COMPARAISON DES PRIX DE REVIENT DE LA STÉRILISATION
À L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE SUR QUATRE SITES DIFFÉRENTS

Laboratoire pharmaceutique X (producteur)	200 F/m ³	prix de revient industriel (hors frais généraux)
Laboratoire pharmaceutique Y (sous-traitant)	450 F/m ³	prix de vente pour des volumes > 1 000 m ³ /an
Laboratoire pharmaceutique Z (sous-traitant)	1 200 F/m ³	prix de vente par cartons de 50 litres
Hôpital H	4 200 F/m ³	prix de revient

Ce tableau permet de rassembler tous les cas de figure allant de l'appareil sous-employé (ou surdimensionné) à l'installation industrielle la mieux optimisée.

LE MARCHÉ FRANÇAIS EN 1994

L'étude précédemment citée (non publiée) avait été l'occasion de tenter de recenser le parc de stérilisateur hospitalier et industriel, ainsi que les volumes traités dont les estimations sont données ci-dessous.

Stérilisation à la vapeur

- Nombre de stérilisateur à vapeur en service dans les hôpitaux et cliniques, publics et privés, en France : environ 3 000 appareils.

- Marché annuel : environ 250 appareils, dont 85 % sont des matériels de renouvellement.

Ce marché a régressé d'environ 50 % en 10 ans.

Le chiffre d'affaires correspondant, était en 1994 d'environ 100 MF. Ce chiffre ne tient compte que des stérilisateur, et non des accessoires : matériels de chargement, matériaux d'emballage, indicateurs de stérilisation et équipements de péristérilisation, ce qui multiplierait le chiffre précédent par un facteur 3 environ, ni du chiffre d'affaires du soutien après la vente.

- Volume stérilisé : environ 1 000 000 de mètres cube par an, dont 70 % environ sont constitués par du textile.

Stérilisation « à froid »

- Nombre de stérilisateur à oxyde d'éthylène en service dans les hôpitaux et cliniques publics et privés en France : environ 250 appareils.

- Volume stérilisé : environ 10 000 m³/an.
- Nombre de stérilisateurs à oxyde d'éthylène en service dans l'industrie : environ 60 appareils.
- Volume stérilisé industriellement à l'oxyde d'éthylène : environ 160 000 m³/an.

- Nombre de stérilisateurs industriels utilisant les rayonnements ionisants (γ ou e^- accélérés) : environ 10 appareils.
- Volumes stérilisés industriellement par irradiation : 100 000 m³/an.

Ces deux marchés industriels sont stables.

Unités et symboles

Les unités de mesure sont définies sur le plan international par les Conférences Générales des Poids et Mesures (CGPM). Depuis la 16^e CGPM de 1979, le Système International d'Unités (système d'unités SI) est construit sur les sept unités de base : mètre, kilogramme, seconde, ampère, kelvin, mole et candela.

Le décret 75-1200 du 4 décembre 1975 rend le système SI obligatoire en France et en fixe les modalités d'application.

La directive des Communautés Européennes 76/770/CCE du 27 juillet 1976 fait obligation aux États membres d'inclure dans leur législation un certain nombre d'obligations et d'interdictions.

La norme française enregistrée NF X 02 006 d'octobre 1974, basée sur la norme internationale ISO 1000, contient l'essentiel des dispositions pour l'utilisation correcte du système SI.

LES UNITÉS DE BASE DU SYSTÈME INTERNATIONAL

Grandeur	Nom de l'unité	Symbole
Longueur	mètre	m
Masse	kilogramme	kg
Temps	seconde	s
Intensité de courant électrique	ampère	A
Température thermodynamique	kelvin	K
Quantité de matière	mole	mol
Intensité lumineuse	candéla	cd

LES MULTIPLES ET SOUS-MULTIPLES DES UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL

Facteur par lequel l'unité est multipliée	Préfixe	Symbole	Facteur par lequel l'unité est multipliée	Préfixe	Symbole
10^{18}	exa	E	10^{-1}	déci	d
10^{15}	peta	P	10^{-2}	centi	c
10^{12}	tétra	T	10^{-3}	milli	m
10^9	giga	G	10^{-6}	micro	μ
10^6	méga	M	10^{-9}	nano	n
10^3	kilo	k	10^{-12}	pico	p
10^2	hecto	h	10^{-15}	femto	f
10	déca	da	10^{-18}	atto	a

LES UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL DÉRIVÉES DES UNITÉS FONDAMENTALES

Toutes les autres unités sont dérivées de façon cohérente des unités fondamentales (sans intervention de coefficients différents de 1).

sr est l'abréviation pour le stéradian, unité d'angle solide.

Les physiciens appellent l'expression en unités de base du système international : « Équations aux dimensions ». Celles-ci sont très précieuses pour vérifier l'homogénéité des formules et l'identification des grandeurs sans dimension physique telle que L : taux de létalité.

Grandeur	Nom	Symbole	Expression en d'autres unités SI	Expression en unités SI de base
Fréquence	hertz	Hz		s^{-1}
Force	newton	N		$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Pression, contrainte	pascal	Pa	N/m ²	$m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
Énergie, travail, quantité de chaleur	joule	J	N.m	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
Puissance, flux énergétique	watt	W	J/s	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Quantité d'électricité, charge électrique	coulomb	C		s.A
Potentiel électrique, tension électrique, force électromotrice	volt	V	W/A	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
Capacité électrique	farad	F	C/V	$m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Résistance électrique	ohm	Ω	V/A	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$
Conductance	siemens	S	A/V	$m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
Flux d'induction magnétique	weber	Wb	V.s	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Induction magnétique	tesla	T	Wb/m ²	$kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Inductance	henry	H	Wb/A	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-2}$
Influx lumineux	lumen	lm		cd · sr
Éclairement lumineux	lux	lx	lm/m ²	$m^{-2} \cdot cd \cdot sr$
Activité (radioactive)	becquerel	Bq		s^{-1}
Dose absorbée (radiations ionisantes)	gray	Gy	J/kg	$m^2 \cdot s^{-2}$

LES UNITÉS HORS SYSTÈME INTERNATIONAL

La commission internationale des poids et mesures – et avec elle le gouvernement français – ont reconnu que certaines unités méritaient, en raison de la force des habitudes, d'être maintenues en usage, et d'autres d'être conservées temporairement.

Les unités en usage avec le système international

Ces unités sont la minute (min), l'heure (h), le jour, le degré d'angle, la minute d'angle ('), la seconde d'angle ("), le litre (l ou L), la tonne (t). Leur relation aux unités du SI est exactement connue.

Le litre est un nom spécial accordé au décimètre cube.

Le symbole de la minute est *min* et non pas mn.

Une autre unité hors SI, dont l'usage est admis, mais dont la valeur numérique n'est pas connue avec exactitude, est l'électronvolt (en un seul mot), de symbole eV. Cette unité d'énergie, égale à l'énergie acquise par un électron accéléré sous une différence de potentiel de 1 volt dans le vide, vaut approximativement 1,60219 joule.

Les unités admises temporairement

Le Comité international des poids et mesures de 1969 a estimé nécessaire de maintenir temporairement certaines habitudes, en raison de la force des usages.

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DE DIVERSES UNITÉS ADMISES TEMPORAIREMENT

Nom	Symbole	Valeur en unités SI	
Angström	Å	1 Å	0,1 nm = 10 ⁻¹⁰ m
Bar	bar	1 bar	0,1 MPa = 10 ⁵ Pa
Atmosphère normale	atm	1 atm	101 325 Pa
Curie	Ci	1 Ci	3,7 x 10 ¹⁰ s ⁻¹
Röntgen	R	1 R	2,58 x 10 ⁻⁴ C/kg
Rad ⁽¹⁾	rad	1 rad	10 ⁻² Gy

(1) Lorsque le mot rad peut entraîner une confusion avec le symbole du radian, on peut utiliser rd comme symbole de rad.

Les unités non légales en France

Toutes les unités précédentes (plus la dioptrie) sont légales en France. Par contre, sont désormais illégales et prohibées les unités telles que la *calorie*, la *thermie* et la *frigorie* (unités d'énergie) ; de même que le *micron* (unité de longueur = 10⁻⁶ m) et le *gamma* (unité de masse = 10⁻⁹ kg).

RÈGLES D'ÉCRITURE (NORME NF X 02-003)

Les noms des *unités* sont *tous* des noms communs, dont la lettre initiale est une minuscule et qui suivent les règles usuelles de la grammaire. On écrit : 15 kilopascals, 42 joules, 106 hertz, 18 kilomètres.

Quand on passe à une langue étrangère, les noms peuvent varier (mètre en français, meter en anglais et en allemand), mais les appellations dérivées d'un nom de savant sont immuables : ainsi écrit-on 1 pascal en toute langue.

Les *symboles des unités* ne prennent jamais le pluriel. Ainsi ne doit-on pas écrire : 10 kgs mais 10 kg.

Les préfixes composés ne sont pas admis. Ainsi n'écrit-on pas 1 cmm, mais 10 µm ou 0,01 mm.

Les multiples et sous-multiples ne peuvent être employés de façon hybride. Ainsi un millionième d'ampère s'écrira :

1 microampère ou 1 µA

mais pas :

1 µampère ni 1 microA

Dans le cas du bar, la règle générale s'applique, avec cette particularité que dans ce cas, l'unité et son symbole sont identiques. Ainsi les deux écritures 2 bar et 2 bars sont correctes suivant que l'on considère le symbole ou le nom de l'unité. Néanmoins, la première expression est préférable dans les textes dont les valeurs numériques sont suivies des symboles des unités, la deuxième lorsqu'elles sont suivies des noms des unités.

Deux unités ont une importance particulière en stérilisation. Ce sont la pression et la température.

La pression se mesure en pascal.

Le pascal équivaut à la pression uniforme qui, agissant sur une surface plane de 1 mètre carré, exerce perpendiculairement à cette surface une force totale de 1 newton. La force, étant le produit d'une masse par une accélération, devrait s'exprimer en kg x m x s⁻² dans le système international et la pression en m⁻¹ x kg x s⁻². La conférence internationale a préféré utiliser l'unité dérivée pascal pour simplifier.

Le pascal étant une unité assez faible, on utilise souvent le kilopascal ou kPa et le mégapascal ou MPa.

$$1 \text{ MPa} = 10^6 \text{ Pa} = 1\ 000 \text{ kPa} = 10 \text{ bar}$$

Une autre unité de pression, ne faisant pas partie du SI, est encore utilisée dans le cas des faibles valeurs de pression. Il s'agit du torricelli (Torr) qui est la 760^e partie de l'atmosphère physique normale avec une valeur sensiblement égale à 1 mmHg.

Certaines unités ont été admises temporairement en raison de la force des usages. C'est le cas du bar et de l'atmosphère.

L'atmosphère est égale au poids d'une colonne cylindrique de mercure ayant pour hauteur 76 cm et pour base 1 cm². Un cm³ de mercure pesant 13,6 grammes, une colonne de 76 cm de mercure exerce une pression de :

$$76 \times 13,6 = 1,0336 \text{ kg/cm}^2$$

$$1,013 \text{ bar} = 1 \text{ atm.} = 1,033 \text{ kg/cm}^2$$

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES DIVERSES UNITÉS DE PRESSION

	pascal	bar	kgf/cm ²	atmosphère	cm CE	mmHg	psi
pascal	1	10 ⁻⁵	1,02.10 ⁻⁵	0,987.10 ⁻⁵	1,02.10 ⁻³	7,5.10 ⁻³	1,450.10 ⁻⁴
bar	10 ⁵	1	1,02	0,987	1 020	750	14,50
barye	10 ⁻¹	10 ⁻⁶	1,02.10 ⁻⁶	0,987.10 ⁻³	1,02.10 ⁻³	7,5.10 ⁻⁴	1,450.10 ⁻⁵
kgf.cm ²	9,81.10 ⁴	0,981	1	0,968	10 ³	736	14,22
atmosphère	1,013.10 ⁵	1,013	1,033	1	1 033	760	14,70
cm CE	98,1	9,81.10 ⁻⁴	10 ⁻³	9,68.10 ⁻⁴	1	0,736	1,422.10 ⁻²
mmHg	133,3	133,3.10 ⁻⁵	135,9.10 ⁻⁵	1,316.10 ⁻³	1,359	1	0,1934
psi	6 895	6,895.10 ⁻²	7,03.10 ⁻²	6,805.10 ⁻²	70,31	51,72	1

La température se mesure en kelvin.

L'unité kelvin (K) est la fraction 1/273,16 de la température thermodynamique du point triple de l'eau.

La température thermodynamique ou température absolue (T) peut être convertie en température Celsius (t) par la relation :

$$T = t + T_0 \quad (T_0 = 273,15 \text{ kelvin})$$

Une différence de température peut s'exprimer soit en kelvin, soit en degré Celsius. L'unité degré Celsius (°C) est égale à l'unité kelvin.

L'autre unité de température, degré Fahrenheit (°F) diffère par l'étendue et la subdivision de son échelle.

Conversion des degrés Celsius et Fahrenheit :

$$T \text{ } ^\circ\text{C} = 5/9 (T \text{ } ^\circ\text{F} - 32) \quad T \text{ } ^\circ\text{F} = 9/5 T \text{ } ^\circ\text{C} + 32$$

Éléments de bibliographie générale

Qu'il s'agisse de travaux originaux ou de compilations, il ne nous a pas semblé d'un grand intérêt de faire figurer ici les références des articles scientifiques et techniques, celles-ci se comptant par milliers.

C'est pourquoi nous nous sommes limités à quelques livres d'intérêt général (lesquels contiennent des milliers de références) que nous avons nous-mêmes consultés un jour ou l'autre au cours de notre carrière professionnelle, encore nous sommes nous limités, ici, aux ouvrages datant de moins de vingt ans.

B-D Technical Series Amsterdam 1972	<i>Industrial Sterilization</i> . International Symposium Duke University Press
BLOCK S. S.	<i>Disinfection, Sterilization and Preservation</i> 4 th edition, Lea and Febinger, Philadelphia, 1991
CHAIGNEAU M.	<i>Stérilisation et désinfection par les gaz</i> , Maisonneuve, 1977
Collectif	<i>Bonnes Pratiques de Fabrication</i> – ministère de la Santé et de l'action humanitaire – 4 ^e édition janvier 1993
Collectif	<i>Décontamination, Bio-nettoyage, Désinfection, Stérilisation</i> <i>Guide pratique</i> Conseil scientifique M. le professeur J. C. DARBORD
Collectif	<i>Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charges à protection</i> <i>perméable, Guide et documents types</i> Collection Marchés Publics N° 5668, 1991
Collectif	<i>Stérilisateur à la vapeur d'eau pour charges à protection</i> <i>perméable</i> – annexe « Bonnes pratiques de stérilisation » Collection Marchés Publics N° 5708, 1993
Collectif	<i>Méthodes de stérilisation : applications en milieu hospitalier</i> Dossier du CNIMH, 1994, Tome XV, 1
Collectif	<i>Stérilisation Centrale. Manuel d'Assurance Qualité</i> CHR d'Orléans, Soparco S. A. éditeur, 1991
Collectif	<i>Hygiène hospitalière pratique</i> Coordonnateurs A. DAUPHIN et J. C. DARBORD Éditions Médicales Internationales, 2 ^e édition, 1988
Collectif	<i>La Conserve Appertisée</i> <i>Aspects scientifiques, techniques, et économiques</i> Coordonnateur J. LAROUSSE Ed. LAVOISIER, 1991
Collectif	<i>Stérilisateur à oxyde d'éthylène</i> <i>Guide pour l'acquisition, l'installation, la conduite, et la</i> <i>maintenance</i> . Ed. CNEH cahier n° 16, 1981
GARDNER J. F. et PEEL M. M.	<i>Introduction to Sterilization, Disinfection and Infection</i> Control, Churchill 2 nd ed., 1991
GOOD HOSPITAL PRACTICE	<i>Steam Sterilization and Sterility Assurance</i> , 3 rd ed. AAMI Recommended Practice Ser., 1994

GOOD HOSPITAL PRACTICE	<i>Ethylene Oxide Gas-Ventilation Recommendations and Safe Use</i> , 3 rd ed. AAMI Recommended Practice Ser., 1993
ISOARD P.	<i>Guide de la biocontamination</i> Ed. COBAC, Cergy-Pontoise, 1988
JOHNSON and JOHNSON	<i>Sterilization of Medical Products – Proceedings of the International Kilmer Memorial Conference</i> Vol I 1976 Vol II Washington 1980 Vol III Sydney 1982 Vol IV Beijing 1985 Vol V Moscow 1989 Vol VI Bruxelles 1993 Publisience Publications Inc., Montreal, Canada
MORISSEY R. F. & BRIGGS PHILIPPS G.	<i>Sterilization Technology</i> A Practical Guide for Manufacturers and Users of Health Care Products Van Nostrand Reinhold, – N. Y., 1993
PERKINS J. J.	<i>Principles and Methods of Sterilization in Health Sciences</i> 2 nd ed. CC Thomas, Springfield, 1983
PFLUG I. J.	<i>Selected Papers on the Microbiology and Engineering of Sterilization Processes</i> , 5 th ed., 1988 Environ. Sterilization Lab.
PFLUG I. J.	<i>Textbook for an Introductory Course in the Microbiology and Engineering of Sterilization Processes</i> , 7 th ed., 1990 Environ. Sterilization Lab.
PHARMACOPÉE EUROPÉENNE	II ^e édition, Juillet 1993 et révisions périodiques Annexe IX.1 Méthodes de stérilisation Annexe IX.1.1 Indicateurs biologiques pour la vérification des procédés de stérilisation
PHARMACOPÉE FRANÇAISE	X ^e édition, Adrapharm, Maisonneuve S.A., Moulin-les-Metz, Sept 1993 et révisions périodiques IV.6 Méthodes de stérilisation
RUSSEL A. D. <i>et al.</i>	<i>Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization</i> , 2 nd ed., 1992, Blackwell Sci.
SYKES G.	<i>Disinfection and Sterilization</i> , 2 nd ed., 1965, Spon. London

Index

A

A.O.A.C. 144
Accélérateurs d'électrons 154
Accessoires 23
Acétique, acide 146
Activation, énergie d' 76, 77
AFAQ 33, 47
AFNOR 29, 30
Alkylation 122, 137
ALM 104
AMSCO 141
APAVE 115, 117
Appert, N. 11
Arrhenius, loi d' 76
ASPEC 193
Assurance de la qualité 47
Autorité compétente 27, 94
ATNC-prions 61

B

β -propiolactone 137
Bacillus pumilus 76, 82, 151, 176
Bacillus stearothermophilus 61, 62, 72, 82, 143, 157, 176
Bacillus subtilis 68, 82, 83, 122, 141, 143, 175, 176
Ball, C.D. 19, 74
Bigelow, W.D. 19, 74, 77, 82
Biocharge 165
Bonnes pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques 58, 163
Bonnes pratiques de Stérilisation, Guide des 50
Bowie-Dick, test de 169
Bromure de méthyle 137

C

C.E.F.H. 3, 203
C.E.I. 27
C.L.I.N., C.C.L.I.N. 2
C.S.H.P.F. 2
C.T.I.N. 2
CE, marquage 25, 31
CEN 25, 33
CENELEC 25, 33
Certification 33
Chaleur sèche 91
Chaleur humide 93
Chamberland XII, 17
Charge microbienne, 163, 165
Chevallier-Appert, R. 12
Chlore, dioxyde de 144

Chromatographie en phase gazeuse 126, 134
Classes des dispositifs médicaux 22
Code de la Santé Publique, 56, 195
COFRAQ 33
Compatibilité électromagnétique 30
Conditionnement aseptique 56
Conformité, présomption de 25
Constante de vitesse 75
Contamination initiale 70, 165
Contamination particulaire 194
Contamination en micro-organismes 194
Continu, stérilisation en 161
Creutzfeldt-Jakob, maladie de 61
Cycles de stérilisation à la vapeur 101

D

D, valeurs de : 38, 75
Décontamination 87-89
Demi-cycle, validation par 127
Désorption 130
Dioxyde de chlore 144
Directives européennes 21
Dispositifs médicaux 21
Dosimètres XIII, 41, 152
D.R.I.R.E. 115, 117

E

Eau oxygénée 141, 142, 146
Echantillonnage 55
Effet léthal, 80
Electrons accélérés 154
Emballages de stérilisation 45, 179
État STÉRILE 38
Éthylène chlorhydrine 134, 135
Éthylène glycol 134, 135
Exigences essentielles 21, 24

F

Faux positifs 61, 57, 67
Fo, valeur 81
FEDEGARI 102
Fick, loi de 130
Flash stérilisation 119
Formaldéhyde 136
Formaline 137

G

G-MED 28, 94
Gamma, stérilisation par rayonnement 154, 155
Génération spontanée 6
GLEM 94

H

Hélix, dispositif 125
Humidité relative (stérilisation par l'oxyde d'éthylène) 125, 126, 178

I

ISO 27
Inactivation, droite d' 75
Indicateurs biologiques 172
Indicateurs chimiques 167
Intégrateurs 170
Ionisants, rayonnements 149
Irradiation 149
Isotopes (Co, Cs) 154, 155

J

Javellisation 190
JOHNSON-JOHNSON MEDICAL 20, 142, 149

L

Latente, chaleur 111
Lavage 87
Leeuwenhoek, Antoni van 8
LEQUEUX 103
Létalité, taux de 78
Libération paramétrique 129, 152, 165, 178
Lister, J. 15
Longueurs d'onde 149

M

3M 128, 147
Machines, directive 32
Maintenance 53, 201
Marquage CE 28, 31, 94
Marque NF 32
MATACHANA, 104
Micro-ondes XIII, 161
Microfiltration stérilisante 190

N

NAS 57, 62, 151, 163, 165, 178
Needham, J. 10
Nettoyage 47
NF-médical 58, 94
Normes 29-30
Nosocomiale, infection 1

O

Ondes électromagnétiques 149
Organisme notifié 31
Ozone 145

P

Papiers pour stérilisation 179
Pasteur, L. 13
Peracétique, acide 146
Peroxyde d'hydrogène 141
Pflug, I.J. 19, 91
Pharmacopée Française 82, 87, 91, 134, 136, 165
Pharmacopée Européenne 56, 57, 66, 75, 91, 165, 178
Plasma 142
Poisson, loi de 67
Polyamide 133
Polycarbonate 133
Polyéthylène 132, 133

Polypropylène 133
Polystyrène 133
Polyuréthane 133
Porosité 181
Pouchet, F.A. 13, 14
Poupinel XII, 91
Prions 61
Propylène oxyde de 137
PVC 132, 133

Q

Qualification, opérationnelle, physique, microbiologique 37, 58, 153
Quiescent, état 5, 60

R

Rayonnements ionisants 149
Réaumur, R.A. Ferchault de 9
Réception 58
Redi, F. 8
Réduction décimale, temps de 75
Regnault, tables de 113
Régression, droite de 75, 151
Risques, analyse/maîtrise des 22

S

Saturée, vapeur 112, 113
SCHAERER 105
Semmelweis, I.F. 15, 189
Siccité 115
SMI 106
SNITEM 48
Sondes de température 70
Spallanzani, L. 10
Spores 60, 61
STERIGENE 38, 102
STÉRILE 55
STERRAD® 143
SUBTIL-CREPIEUX 107

T

Taux de létalité, L₄ 69, 78
Taux de réduction décimale, n 85
Téflon 133
Températures de stérilisation 43
Temps équivalent 73, 78
Temps de réduction décimale 85, 150
Timbre, pression de 42, 115
Traçabilité 50
Tubes-témoins 72
Tyndallisation 160
Tyvek® 144, 186

U

U.S. Pharmacopeia 56, 165
Ultra-violet, rayonnement 193

V

Valeur d'inactivation thermique 76
Valeur stérilisatrice 81
Validation 58

X

X, rayonnement 155

Z

z, valeurs de 78, 82

Arnette

ISBN : 2-7184-0788-3

Maquette : Maurice Apelbaum