



HAL
open science

Les problèmes posés par la réutilisation du matériel médico-chirurgical à usage unique : application aux cathéters de dilatation coronarienne

Isabelle Rieu

► **To cite this version:**

Isabelle Rieu. Les problèmes posés par la réutilisation du matériel médico-chirurgical à usage unique : application aux cathéters de dilatation coronarienne. Sciences pharmaceutiques. 1990. dumas-00853826

HAL Id: dumas-00853826

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00853826>

Submitted on 23 Aug 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1990

N° D'ORDRE: 7023

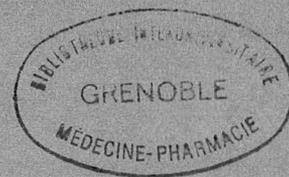
**LES PROBLEMES POSES PAR LA REUTILISATION DU
MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL A USAGE UNIQUE.
APPLICATION AUX CATHETERS DE DILATATION
CORONARIENNE.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE.**

Par

Madame **Isabelle RIEU** épouse **BRESCH**
Née le 16 mai 1962
à Le Havre



Cette thèse sera soutenue publiquement le **23 mai 1990**

Devant : Monsieur le **Professeur J. CALOP** (Président du Jury)

et Messieurs :

D. GOULLET, Docteur d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques,
Pharmacien des Hôpitaux,

B. BERTRAND, Docteur en Médecine, Médecin des Hôpitaux,

C. CHIOUA, Docteur de l'Université Joseph Fourier.

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1990

N° D'ORDRE :

**LES PROBLEMES POSES PAR LA REUTILISATION DU
MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL A USAGE UNIQUE.
APPLICATION AUX CATHETERS DE DILATATION
CORONARIENNE.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE.**

Par

Madame Isabelle RIEU épouse BRESCH
Née le 16 mai 1962
à Le Havre



Cette thèse sera soutenue publiquement le **23 mai 1990**

Devant : Monsieur le **Professeur J. CALOP** (Président du Jury)

et Messieurs :

D. GOULLET, Docteur d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques,
Pharmacien des Hôpitaux,
B. BERTRAND, Docteur en Médecine, Médecin des Hôpitaux,
C. CHIOUA, Docteur de l'Université Joseph Fourier.



115 008111 5

- ERRATUM -

- page 25 : à la place de "antiseptie", il faut lire "antisepsie".
- page 27 : à la place de "produit désinfectant", il faut lire "produit décontaminant".
- page 59 : à la place de "recherche d'endotoxines pour tout contrôle d'apyrogénicité du matériel et des solutés injectables", il faut lire "recherche d'endotoxines pour le contrôle de l'eau pour préparations injectables".
- page 99 : à la place de "un germe pour un milliard", il faut lire "un germe pour un million".
- page 130 : à la place de "l'hygrométrie est fixée entre 35 et 60%", il faut lire "l'hygrométrie est fixée à 60%".

A Jean-Martin

*A Clément qui, in utero,
a vaillamment supporté ce travail*

A mes parents

A ma famille

A notre Président de thèse,
Monsieur le Professeur J. CALOP,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Vous avez su nous conseiller et nous
motiver durant les stages effectués
dans votre service.

Nous avons apprécié votre rigueur
scientifique, votre enthousiasme et la
possibilité d'un dialogue ouvert.

Nous tenons à vous exprimer ici notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur D. GOULLET,

*Nous sommes très honorée de vous
compter parmi les membres de notre
jury.*

*Nous tenons à vous exprimer ici le
témoignage de notre reconnaissance et
de notre profond respect.*

A Monsieur le Docteur B. BERTRAND,

*Nous sommes très honorée de l'attention
que vous avez bien voulu nous témoigner
en acceptant de juger ce travail.*

*Pour votre gentillesse et votre accueil,
nous vous assurons de notre sincère
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur C. CHIOUA,

*Nous sommes fière de vous compter
parmi nos juges.*

*Nous vous remercions vivement pour
vos conseils, votre avis critique et
votre soutien.*

*Pour la confiance et l'amitié que vous
nous avez témoignées, soyez assuré de
notre respectueux attachement.*

A Madame S. RICHELET,

Nous tenons à vous remercier pour votre aide dans la manipulation du spectrophotomètre.

A Mademoiselle ALARY,

Nous vous remercions de nous avoir acceptée dans votre laboratoire de Chimie Analytique.

Au personnel du Service d'Angioplastie
du C.H.R.U. de Grenoble,

pour votre amicale collaboration et votre accueil chaleureux.

A tout le personnel de la C.A.M.S.P.

(Centrale d'Approvisionnement en
Matériel Stérile et Pansements)

A mes amis,

qui m'ont soutenue tout au long de ce travail.

Plan

1. INTRODUCTION.....	1
2. PROBLEMES ECONOMIQUES LIES A L'INTERDICTION DE RESTERILISER LE MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL A USAGE UNIQUE.....	3
3. LES CATHETERS DE DILATATION	
1- LE CATHETERISME CARDIAQUE.....	8
1.1- Le coeur	
1.2- L'insuffisance coronaire	
1.3- Le cathétérisme cardiaque	
2- PRESENTATION DU MATERIEL.....	9
2.1- Notion de biomatériaux et biocompatibilité	
2.2- Les matières plastiques	
2.2.1- Composition	
2.2.1.1- Les polymères	
2.2.1.1.1- Les matières thermoplastiques	
2.2.1.1.2- Les matières thermodurcissables	
2.2.1.2- Les adjuvants	
2.2.2- Les matières plastiques décrites à la Pharmacopée française	
2.3- Les cathéters de dilatation coronarienne	
3. TECHNIQUE DE LA DILATATION CORONARIENNE.....	16
3.1- Aspects techniques	
3.1.1- Personnel et environnement chirurgical	
3.1.2- Matériel de radiologie	
3.1.3- Le matériel d'angioplastie	
3.2- Technique de l'intervention	
3.2.1- Prémédication	
3.2.2- La technique d'angioplastie	
3.2.3- Résultats	
3.2.4- Mécanisme d'action	

4. TRAVAUX ANTERIEURS

4.1- NETTOYAGE DU MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL

1- DEFINITIONS.....	23
1.1- Décontamination	
1.2- Antiseptie	
1.3- Désinfection	
1.4- Antiseptique	
1.5- Désinfectant	
1.6- Remarque	
2- HYGIENE DU MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL.....	26
2.1- Le pré-désinfection	
2.1.1- But	
2.1.2- Méthode	
2.1.3- Produit désinfectant	
2.2- Le nettoyage	
2.2.1- But	
2.2.2- Méthode	
2.2.3- Produit détergent	
2.3- Remarques	
3- DISCUSSION.....	30
4- CONCLUSION.....	33

4.2- ADHERENCE BACTERIENNE

1- RAPPELS SUR L'ADHERENCE BACTERIENNE.....	34
1.1- La fixation bactérienne	
1.1.1- Etapes de la fixation	
1.1.1.1- Adsorption	
1.1.1.2- Fixation	
1.1.1.3- Colonisation	

- 1.1.2- Facteurs influencant la fixation bactérienne
 - 1.1.2.1- Facteurs propres à la bactérie
 - 1.1.2.2- Facteurs liés à l'organisme
 - 1.1.2.3- Facteurs liés au support
- 1.2- Les différents facteurs
 - 1.2.1- La bactérie
 - 1.2.1.1- Rappels sur la paroi bactérienne
 - 1.2.1.2- Nature du germe
 - 1.2.1.3- Propriétés de surface
 - 1.2.1.4- Lectines et adhésines
 - 1.2.1.5- Rôle des organites cellulaires
 - 1.2.1.6- Forces électrostatiques
 - 1.2.1.7- Production de slime
 - 1.2.2- L'organisme
 - 1.2.3- Les cathéters
 - 1.2.3.1- Structure microscopique des cathéters
 - 1.2.3.2- Rôle du support
 - 1.2.3.3- Les plastiques
 - 1.2.3.4- Propriétés de surface. Caractéristiques des matériaux et additifs
 - 1.2.4- Autres facteurs

2- METHODES D'ETUDE.....47

- 2.1- Prélèvement du cathéter
- 2.2- Bactériologie
 - 2.2.1- Culture en milieu liquide
 - 2.2.2- Culture en milieu solide : technique de Maki
 - 2.2.3- Autres techniques
 - 2.2.3.1- Examen de la surface interne des cathéters
 - 2.2.3.2- Hémocultures
- 2.3- Microscopie
 - 2.3.1- Microscopie optique
 - 2.3.2- Microscopie électronique
- 2.4- Autres méthodes
 - 2.4.1- Marquage radioactif
 - 2.4.2- Etudes in vitro

3- DISCUSSION.....53

4- CONCLUSION.....	57
--------------------	----

4.3- PYROGENES

1- RAPPELS SUR LES PYROGENES.....	59
1.1- Les pyrogènes	
1.2- Propriétés générales	
1.3- Structure	
1.3.1- Structure générale	
1.3.2- Structure du LPS	
1.4- Mécanisme d'action pour induire la fièvre	
2- METHODES D'ETUDE DES ENDOTOXINES.....	64
2.1- Méthodes de détection in vivo	
2.1.1- Méthode officielle	
2.1.1.1- Principe	
2.1.1.2- Choix des lapins	
2.1.1.3- Détermination de la température	
2.1.1.4- Conduite de l'essai	
2.1.1.5- Discussion	
2.1.1.5.1- Les lapins	
2.1.1.5.2- Le matériel	
2.1.1.5.3- L'essai préliminaire	
2.1.1.6- Limites du test	
2.1.1.7- Valeur du test	
2.1.2- Test à l'épinéphrine	
2.1.3- Mortalité de l'embryon de poulet	
2.2- Méthodes de détection in vitro	
2.2.1- Numération leucocytaire	
2.2.2- Hyperleucocytose du lapin	
2.2.3- Le test NBT	
2.2.4- Le test bactériologique	
2.2.5- Le test Limulus ou LAL	
2.2.5.1- Principe	
2.2.5.2- Historique	
2.2.5.2.1- Le Limulus	
2.2.5.2.2- Découverte du principe	

2.2.5.2.3-	L'endotoxine	
2.2.5.3-	Test et préparation	
2.2.5.4-	Mécanisme d'action du test	
2.2.5.5-	Problèmes posés par le LAL	
2.2.5.5.1-	Choisir une méthode	
2.2.5.5.2-	Standardisation et validation	
	- Les standards d'endotoxines	
	- Référence LAL	
	- Variabilité acceptable	
2.2.5.5.3-	Tests préparatoires	
	- Validation de la sensibilité	
	- Test d'inhibition/activation	
2.2.5.5.4-	Inhibiteurs et activateurs	
2.2.5.5.5-	Problèmes liés aux plastiques	
	- Le dosage des articles médico-chirurgicaux	
	- Résumé	
2.2.5.6-	Précautions particulières à prendre	
2.2.5.7-	Faux positifs et faux négatifs	
2.2.5.8-	Qualités du LAL	
2.2.5.8.1-	Sensibilité	
2.2.5.8.2-	Spécificité	
2.2.5.8.3-	Reproductibilité	
2.2.5.8.4-	Stabilité	
2.2.5.8.5-	Rapidité et facilité d'emploi	
2.2.5.9-	Applications du LAL	
2.2.5.9.1-	Applications au contrôle industriel	
2.2.5.9.2-	Autres applications	
2.3-	Comparaison entre le LAL et l'essai sur lapins	
3-	ELIMINATION DES ENDOTOXINES.....	91
3.1-	Absorption sur charbon actif	
3.2-	Traitement par les oxydants	
3.3-	Autres méthodes	
4-	DISCUSSION.....	92
5-	CONCLUSION.....	95

4.4-STERILITE, STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE

1- GENERALITES.....	97
1.1- Notion de stérilité	
1.1.1- Définitions	
1.1.2- Notion de stérilité et de stérilisation du matériel médico-chirurgical	
1.2- Législation	
1.2.1- La Pharmacopée française IXème édition	
1.2.2- Les additifs à la IXème édition	
1.2.3- Les notes techniques Propharmacopoea	
1.2.4- La Pharmacopée française Xème édition	
1.3- Les différentes techniques de stérilisation	
1.3.1- Cinétique de destruction microbienne	
1.3.2- Etude de la contamination initiale	
1.3.3- La stérilisation par la chaleur	
1.3.3.1- Chaleur humide : autoclavage	
1.3.3.2- Chaleur sèche	
1.3.4- La stérilisation par les gaz	
1.3.4.1- Oxyde d'éthylène	
1.3.4.2- Formaldéhyde	
1.3.5- La stérilisation par les rayonnements ionisants : la radiostérilisation	
1.4- Les conditionnements	
1.4.1- Choix d'un emballage	
1.4.2- Emballages souples	
1.4.2.1- Les papiers de stérilisation	
1.4.2.2- Les matières plastiques	
1.4.2.3- Les sachets	
1.4.3- Emballages rigides	
2- VALIDATION D'UN PROCEDE DE STERILISATION.....	111
2.1- Contrôle du procédé : les contrôles de stérilisation	
2.1.1- Contrôles physico-chimiques	
2.1.1.1- Contrôles physiques proprement dits	
2.1.1.2- Contrôles physico-chimiques	
2.1.1.2.1- Les indicateurs de passage	
2.1.1.2.2- Les intégrateurs	

2.1.1.2.3-	Le test de BOWIE-DICK	
2.1.2-	Les indicateurs biologiques	
2.2-	Contrôle du produit : contrôle de stérilité	
2.2.1-	Méthodologie	
2.2.1.1-	Précautions à prendre	
2.2.1.2-	Choix des milieux de culture	
2.2.1.3-	Durée d'incubation	
2.2.1.4-	Température d'incubation	
2.2.2-	Contrôle des milieux de culture	
2.2.3-	Stockage des milieux de culture	
2.2.4-	L'essai proprement dit	
2.2.4.1-	La filtration sur membrane	
2.2.4.2-	L'ensemencement direct du milieu de culture	
2.2.5-	Interprétation des résultats	
2.2.6-	Applications	
2.2.7-	Limites du test	
2.2.7.1-	Erreurs par défaut	
2.2.7.2-	Erreurs par excès	
2.2.8-	Discussion	
3-	STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE.....	123
3.1-	Généralités	
3.2-	L'oxyde d'éthylène	
3.2.1-	Préparation de l'oxyde d'éthylène	
3.2.2-	Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène	
3.2.3-	Toxicité de l'oxyde d'éthylène	
3.2.3.1-	Rétention de l'oxyde d'éthylène et incidents survenus avec du matériel mal désorbé	
3.2.3.2-	Propriétés mutagènes	
3.2.3.3-	Propriétés cancérigènes	
3.2.3.4-	Toxicité des dérivés de l'oxyde d'éthylène	
3.3-	La stérilisation par l'oxyde d'éthylène	
3.3.1-	Propriétés stérilisantes	
3.3.2-	Paramètres de stérilisation	
3.3.2.1-	La concentration en oxyde d'éthylène	
3.3.2.2-	La température du traitement	
3.3.2.3-	L'humidité relative	
3.3.2.4-	Le temps d'exposition	

- 3.3.3- Mise en oeuvre du procédé
 - 3.3.3.1- Les différentes techniques
 - 3.3.3.1.1- La technique en dépression
 - 3.3.3.1.2- La technique en surpression
 - 3.3.3.2- Le conditionnement
 - 3.3.3.3- Etapes du cycle de la stérilisation
- 3.3.4- Contrôles
 - 3.3.4.1- Contrôles de stérilisation
 - 3.3.4.2- Contrôle de stérilité
 - 3.3.4.3- Contrôle de la teneur en oxyde d'éthylène dans l'atmosphère de travail
- 3.4- Phénomènes de désorption
 - 3.4.1- La "sorption" de l'oxyde d'éthylène
 - 3.4.2- La désorption de l'oxyde d'éthylène
- 3.5- Taux limite d'oxyde d'éthylène
- 3.6- Méthodes de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel
 - 3.6.1- Méthodes colorimétriques
 - 3.6.1.1- Méthode de la Pharmacopée française
 - 3.6.1.2- Méthode colorimétrique à l'HMBT
 - 3.6.2- Les méthodes par chromatographie en phase gazeuse
 - 3.6.2.1- Rappel sur la CPG
 - 3.6.2.2- Méthode de l'espace de tête (head-space)
 - 3.6.2.3- Méthode de l'espace de tête dynamique ou méthode GIRDEL D.C.I.
- 3.7- Applications
- 3.8- Modifications physico-chimiques induites par l'oxyde d'éthylène
 - 3.8.1- Modifications des matières plastiques
 - 3.8.2- Modifications d'autres matériaux
- 3.9- Problèmes engendrés par la restérilisation du matériel médico-chirurgical
 - 3.9.1- Restérilisation du matériel par le même procédé : stérilisation et restérilisation par l'oxyde d'éthylène
 - 3.9.2- Restérilisation par l'oxyde d'éthylène d'un matériel stérilisé par les rayonnements ionisants
 - 3.9.2.1- La formation d'éthylène chlorhydrine et d'éthylène glycol

3.9.2.2- Exemple : influence d'une stérilisation par rayonnements γ suivie d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène sur l'apparition de l'éthylène glycol et d'éthylène chlorhydrine dans des matériaux en PVC

3.9.3- La stérilisation par l'oxyde d'éthylène de matériaux à base de PVC ayant été exposés aux rayons X

3.10- Discussion

4- CONCLUSION.....151

4.5- COMPORTEMENT ET VIEILLISSEMENT DES MATIERES PLASTIQUES

1- COMPORTEMENT DES MATIERES PLASTIQUES.....154

1.1- Hémocompatibilité

1.2- Interactions matières plastiques/médicaments

1.2.1- L'héparine

1.2.2- Les dérivés nitrés

1.2.3- Résumé

1.3- Vieillissement des matières plastiques

1.3.1- Manifestations du vieillissement

1.3.1.1- La perméabilité

1.3.1.2- La fissuration

1.3.1.3- Fluage, relaxation et fatigue

1.3.1.3.1- Le fluage

1.3.1.3.2- La relaxation

1.3.1.3.3- La fatigue

1.3.2- Causes du vieillissement

1.3.2.1- La chaleur

1.3.2.2- L'atmosphère ambiant

1.3.2.3- Les rayonnements

1.3.2.4- Les contraintes mécaniques

1.3.2.5- Les tensions internes

2- DISCUSSION.....1 6 1

3- CONCLUSION.....163

5. TRAVAUX PERSONNELS : ANALYSE SPECTRALE DE L'OPACIFIANT UTILISE LORS DE LA DILATATION

1- PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....165

- 1.1- Le produit de contraste utilisé en angiographie :
HEXABRIX 320[®]
 - 1.1.1- Structure
 - 1.1.2- Renseignements analytiques
 - 1.1.3- Indications
 - 1.1.4- Pharmacologie. Pharmacocinétique
 - 1.1.5- Incompatibilités physico-chimiques
 - 1.1.6- Toxicologie
- 1.2- Identification
 - 1.2.1- Généralités
 - 1.2.2- Rappel sur la spectrophotométrie dans l'ultraviolet

2- PARTIE EXPERIMENTALE.....171

- 2.1- Travaux préliminaires
 - 2.1.1- Matériel et méthode
 - 2.1.1.1- Matériel
 - 2.1.1.2- Méthode
 - 2.1.2- Résultats
 - 2.1.2.1- Observation au microscope
 - 2.1.2.2- Inflation, déflation du ballon
 - 2.1.2.3- Ouverture du cathéter
 - 2.1.3- Discussion
- 2.2- Analyse spectrale de l'Hexabrix 320[®]
 - 2.2.1- Matériel et méthode
 - 2.2.1.1- Matériel
 - 2.2.1.2- Méthode
 - 2.2.1.2.1- Spectre de l'opacifiant
 - 2.2.1.2.2- Spectres des liquides de rinçage des cathéters
 - 2.2.2- Résultats
 - 2.2.2.1- Spectre de l'opacifiant
 - 2.2.2.2- Spectres des éluats
 - 2.2.2.2.1- Cathéters de coronarographie. Appareil Beckman
 - 2.2.2.2.2- Cathéter de dilatation n°1. Appareil Beckman

2.2.2.2.3- Cathéter de dilatation n°2. Appareil Perkin Elmer

2.2.2.2.4- Cathéter de dilatation n°3. Appareil Perkin Elmer

2.2.2.2.5- Spectre de l'héparine. Appareil Perkin Elmer

2.2.3- Discussion

2.2.3.1- Spectre de l'opacifiant

2.2.3.2- Spectres des éluats

2.2.3.2.1- Cathéters de coronarographie

2.2.3.2.2- Cathéter de dilatation n°1

2.2.3.2.3- Cathéter de dilatation n°2

2.2.3.2.4- Cathéter de dilatation n°3

2.2.3.2.5- Héparine

2.2.3.2.6- Résumé

3- CONCLUSION.....185

6. DISCUSSION GENERALE.....187

7. CONCLUSION.....196

BIBLIOGRAPHIE.....200

GLOSSAIRE.....222

ANNEXES

1. Introduction

La technique de dilatation coronaire, encore appelée angioplastie transluminale coronaire, est une technique relativement jeune.

Elle est directement issue des travaux de JUDKINS et DOTTER (82) qui utilisèrent, en 1964, des cathéters coaxiaux pour dilater des artères rénales sténosées.

La mise au point des cathéters de dilatation coronaire à ballonnet se fit dans les années 70.

L'intervention consiste en l'introduction de ce cathéter muni de son ballonnet gonflable, au niveau du rétrécissement coronaire, puis à comprimer la plaque athéromateuse par gonflage.

La sténose ainsi réduite engendre la reperfusion de l'artère bouchée.

Cette technique est une alternative à la chirurgie coronaire (pontage aorto-coronaire), et présente un grand nombre d'avantages face à cette revascularisation chirurgicale : confort du malade (pas d'anesthésie générale, durée post-opératoire limitée à 4-5 jours...), réinsertion rapide dans la vie active, diminution des dépenses de santé d'un facteur 3 à 4 par rapport au pontage...

Ces avantages sont liés à la technique-même, mais aussi au perfectionnement du matériel.

Celui-ci devient de plus en plus élaboré, et ces innovations technologiques coûtent cher.

Ces cathéters font partie du matériel médico-chirurgical à usage unique, leurs prix s'étendent de 3000 à 10000 francs!

La notion d'"usage unique" paraît alors s'éloigner des préoccupations financières d'un établissement hospitalier.

Ainsi, dans les services de cardiologie et d'angiographie, la tendance est à la réutilisation de ce matériel.

Mais, la circulaire n° 669 du 14 avril 1986, rappelant l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical non réutilisable, a soulevé une polémique entre les utilisateurs, les pharmaciens hospitaliers et l'Administration : le budget global d'un établissement hospitalier ne pouvait suivre la demande croissante des services de cardiologie.

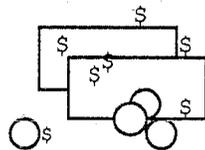
Il est alors tentant de réutiliser ce matériel dans de bonnes conditions.

C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier la faisabilité d'une restérilisation en tenant compte de certains points :

- la décontamination du matériel ;
- l'adhérence bactérienne ;
- la recherche de pyrogènes ;
- le contrôle de stérilité ;
- le dosage d'oxyde d'éthylène résiduel ;
- les propriétés mécaniques du cathéter et notamment du ballonnet ;
- l'opacifiant utilisé lors de l'intervention.

Ainsi, dans un premier temps, nous ferons la synthèse des travaux et connaissances de ces dernières années dans chaque domaine, puis nous exposerons les travaux réalisés dans le service de la C.A.M.S.P. (Centrale d'Approvisionnement en Matériel Stérile et Pansements) du C.H.R.U. de Grenoble : il s'agit d'une analyse spectrale de l'opacifiant au sein des cathéters.

2. Problèmes économiques liés à l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical à usage unique



A la suite de la diffusion de la circulaire n° 669 du 14 avril 1986, relative à l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical non réutilisable dit à usage unique, les établissements hospitaliers ont été confrontés à un problème budgétaire important. (59)

En effet, compte tenu du coût élevé de certains produits consommables, notamment en cardiologie et en radiologie, la réutilisation, voire la restérilisation, étaient pratiquées.

exemples : une sonde de Swan Ganz coûte de 300 à 1200 francs, un cathéter de dilatation coronarienne coûte de 3000 à 10000 francs.

Au cours des deux dernières décennies, le matériel médico-chirurgical consommable a connu une expansion et un développement considérables.

Ce matériel ou dispositif médico-chirurgical se subdivise en 2 groupes :

- le matériel stérile réutilisable,
- le matériel stérile non réutilisable ou matériel à usage unique.

Celui-ci présente de nombreux avantages : une meilleure prophylaxie, un confort et une sécurité pour le malade et l'utilisateur, un gain de temps, une maniabilité assurant l'amélioration de la technique médicale ou chirurgicale. (89)

Mais, bien souvent, la structure hospitalière n'a pas évolué aussi rapidement, et des problèmes de stockage, de destruction...et de réutilisation sont apparus.

Le budget global d'un établissement hospitalier semble trop "étriqué" pour supporter la demande grandissante des médecins de matériels de plus en plus élaborés. (8)(133)

La réutilisation de ces produits s'est alors imposée comme une véritable bouffée d'oxygène face aux contraintes économiques. Le surcoût lié à la non-restérilisation du matériel s'élève à 3 millions de nouveaux francs en 1987 au C.H.R.U. de Grenoble (83).

Ainsi, les cathéters de dilatation et de radiologie sont réemployés.

Les protocoles varient d'un établissement à l'autre, d'un service à l'autre (désinfection, stérilisation à l'oxyde d'éthylène puis réutilisation, désinfection seule puis réutilisation...), et sont plus ou moins validés.

C'est donc le coût économique qui pose question : à partir de quel seuil les frais hospitaliers sont-ils couverts?

Jusqu'à quelle limite de prix d'achat peut-on justifier la non-restérilisation d'un matériel très élaboré?

Ne faut-il pas, dans ce cas, redéfinir le vocabulaire et envisager "le réutilisable", "l'usage court" (usage unique restérilisé 2 à 3 fois) et "l'usage unique jetable"?

Mais l'on bute rapidement sur des problèmes éthiques : c'est le médecin qui est à l'interface avec le malade, c'est lui qui utilise le matériel neuf ou pas, et finalement qui apprécie le rapport bénéfice/risques pour son patient.

J. TESTARD parle de l'éthique en ces termes : " *Je crois que l'éthique est la mise en rapport chronologique des possibilités techniques avec l'aptitude d'une société à recevoir ces possibilités. Il y a violence quand le décalage est trop grand, que la technologie précède la demande et devient moyen de pression. (...) Les gens doivent pouvoir choisir la façon de vivre et de mourir, mais aussi la société.*" (172)

Si le choix entre matériel neuf et matériel utilisé était donné à un patient, il ne fait pas de doute qu'il choisirait le matériel neuf. Son confort et l'amélioration de sa qualité de vie en dépendent. Pour l'heure, ce choix ne lui est pas possible et la réalité économique prend le dessus sur l'éthique.

Quant au pharmacien, il prend l'entière responsabilité en cas de restérilisation (le fabricant étant dégagé du fait de l'étiquetage mentionnant "Usage unique. Ne pas restériliser", porté sur ces produits).

Cela lui impose donc un nettoyage parfait et son contrôle. Il doit, en outre, connaître précisément la composition exacte des produits à restériliser. Mais cela s'avère difficile : les compositions quantitatives et qualitatives exactes des matériaux proposés par les fabricants ne sont pas protégées comme pour les médicaments par une Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM) ; elles font partie du secret de fabrication (54). De plus, il doit s'assurer de la non-variation de qualité au cours du recyclage...

Devant la complexité des analyses des biomatériaux, il est évident que le pharmacien hospitalier se voit dans l'impossibilité de connaître le devenir du matériel médico-chirurgical à usage unique après restérilisation. (54)

Enfin, il apparaît que le pharmacien, après avoir validé le nettoyage et la performance d'un procédé de stérilisation, après avoir imposé un étiquetage adéquat, devra appliquer des contrôles rigoureux (rappelant ainsi les Bonnes Pratiques de Fabrication) tels que les contrôles de stérilisation, d'oxyde d'éthylène résiduel, et ceux permettant la validation du matériau et du matériel, c'est-à-dire le respect des monographies de la Pharmacopée, des normes AFNOR (vérification de la non-dégradation et de la non-toxicité), les tests biologiques et les essais de tolérance et de

cytotoxicité des matériaux, la recherche des pyrogènes.

La tâche est rude face à l'absence d'homogénéité des lots en milieu hospitalier, à la non-connaissance de la composition du matériau, de ses réactions vis-à-vis des détergents, des contraintes physiques, thermiques...de la stérilisation...(105)

L'assurance de qualité appliquée à l'objet stérile est ici remise en cause.

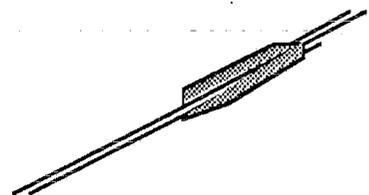
La circulaire ministérielle du 14 avril 1986 est bien fondée sur le plan législatif et éthique, mais elle ne prend pas en compte les conséquences financières de ses applications. (133)

A ce propos, la note d'orientation du 9 janvier 1989 (149) concernant la réutilisation du matériel à usage unique demande de calculer le seuil de rentabilité de la stérilisation, et que soit restérilisé le matériel dont le coût est supérieur à ce seuil.

D'autre part, à la demande du Ministère de la Santé, une étude concernant ce sujet a été confiée à l'Unité INSERM 37 de Lyon, dirigée par Rosy ELOY.

En conclusion, nous voyons que cette polémique concernant la réutilisation du matériel médico-chirurgical à usage unique soulève un problème tant économique qu'éthique. Pour les industriels, cette restérilisation apparaît comme un non-sens (87) mais une nécessaire concertation entre fabricants, utilisateurs et Administration sera engagée. (149)

3. Les cathéters de dilatation



"Il y a trois étapes dans l'histoire de toute découverte médicale. Tout d'abord, quand elle est annoncée, les gens disent que ce n'est pas vrai. Puis, un peu plus tard, quand sa véracité s'est imposée et ne peut être niée, ils disent que ce n'est pas une découverte importante. Enfin, quand son importance devient suffisamment évidente, ils disent que de toutes façons, ce n'est pas nouveau. "

Sir James MACKENZIE (1853-1925)

L'emploi du cathéter à ballonnet de dilatation coronaire est indiqué pour l'angioplastie transluminale coronaire percutanée, sur des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, considérés comme candidat à un geste de revascularisation coronaire. (143)

Cette technique, décrite en 1925, n'eut que peu de retentissement. JUDKINS et DOTTER l'utilisèrent en 1964 pour dilater des artères rénales sténosées.

Ce n'est qu'en 1977 que le suisse A. GRUNTZIG fit ses premières tentatives sur des artères coronaires. (65)(128)

Ainsi, l'angioplastie transluminale coronaire est une méthode de traitement de l'angor, et est actuellement considérée comme une technique de référence dans le traitement des différentes formes de la maladie angineuse.

Elle permet la restitution du calibre des artères coronaires initialement sténosées. (86)

Après avoir présenté le cathétérisme cardiaque, nous étudierons le matériel et les biomatériaux utilisés dans la fabrication des cathéters, puis nous aborderons la technique de dilatation coronarienne ou angioplastie transluminale.

1- LE CATHETERISME CARDIAQUE

1.1- Le coeur (24)

Le coeur est un muscle creux, situé dans le thorax, en arrière du sternum.

Il se divise en deux parties comparables : coeur droit et coeur gauche, chacune se composant d'une oreillette et d'un ventricule séparés par une valve. (*figure 1*)

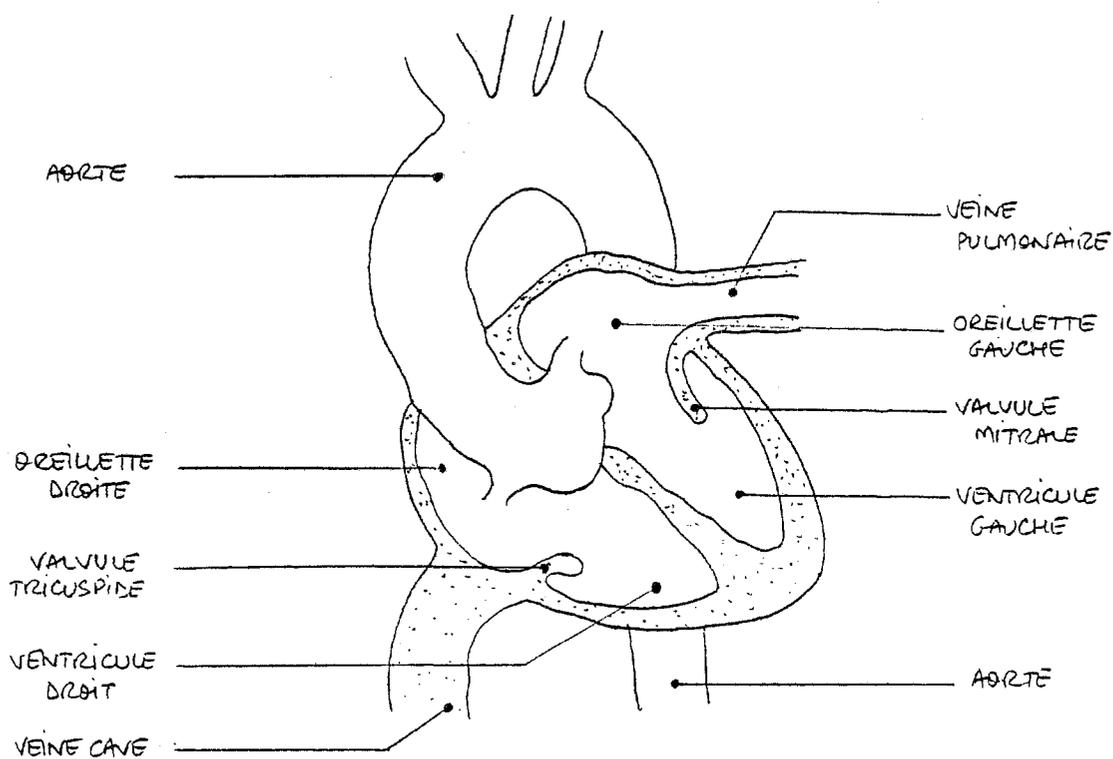
Son rôle est de propulser le sang vers les organes, et d'assurer ainsi leur nutrition.

Pour qu'il puisse fonctionner, il doit être oxygéné : ce sont les artères coronaires qui l'alimentent.

1.2- L'insuffisance coronaire (24)

C'est la conséquence du rétrécissement d'au moins une artère coronaire, dû habituellement à des dépôts de cholestérol et à des formations d'athérome.

- Figure 1 : Anatomie Intérieure du coeur -



Ce ou ces rétrécissements sont à l'origine de douleurs survenant le plus souvent à l'effort ou au repos, et dont le risque évolutif majeur est l'ulcération ou l'occlusion par thrombose.

La conséquence en est l'infarctus, forme majeure de l'insuffisance coronaire.

1.3- Le cathétérisme cardiaque (24)(30)

Le cathétérisme cardiaque consiste à introduire, par voie périphérique, une sonde (ou cathéter). (*figure 2*)

Le cathétérisme artériel coronaire sélectif permet une canulation sélective des coronaires perfusant le coeur.

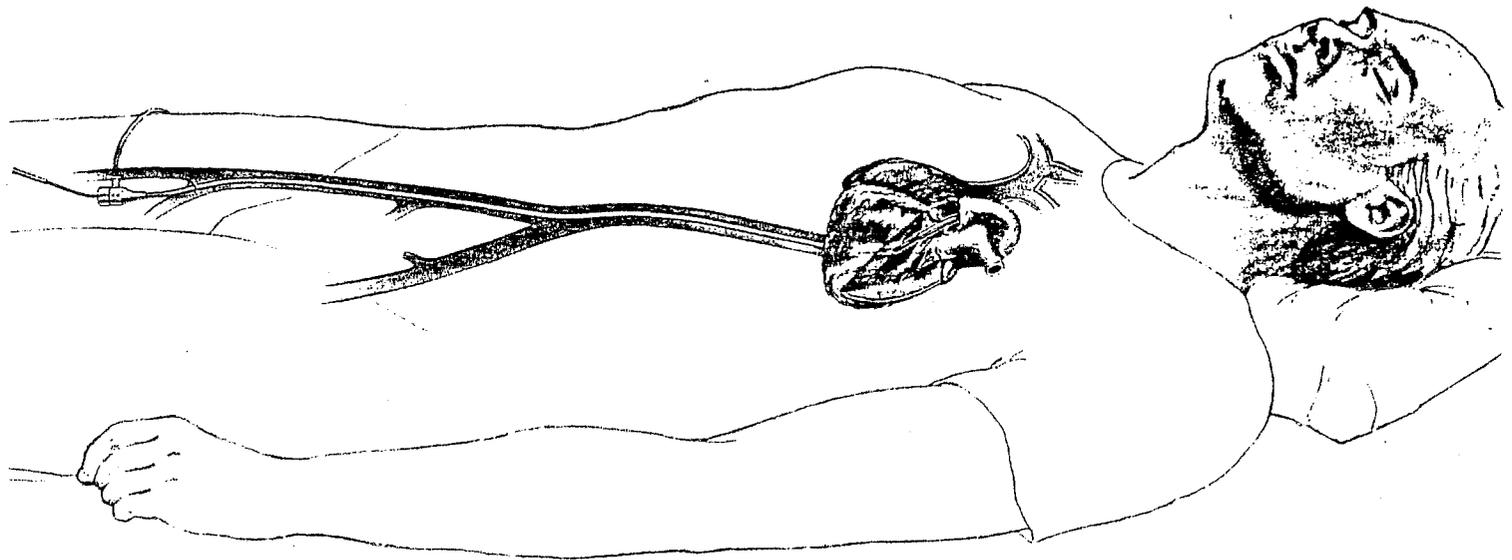
Depuis 1959, son évolution a été considérable.

En effet, les nouvelles techniques d'imagerie médicale ont amélioré la qualité de cette technique : ainsi, on emploie de plus en plus l'angiographie numérisée, méthode de radiodiagnostic utilisant les rayons X et l'informatique. (155)

Mais le cathétérisme artériel coronaire n'est plus limité au diagnostic, il devient "interventionniste" (30).

Ainsi, la méthode de dilatation coronaire emprunte les principes d'investigations radiologiques.

- Figure 2 : Cathétérisme cardiaque, voie d'abord fémorale -



2- PRESENTATION DU MATERIEL

2.1- Notion de biomatériaux et de biocompatibilité (11)(100)(in 160)(in 161)

Le biomatériau n'existe pas en tant que tel.

En effet, on ne peut se procurer un article médico-chirurgical en "pur biomatériau".

Le biomatériau est un concept faisant appel à un ensemble de données.

Il s'exprime surtout en termes de "tolérance".

La tolérance doit être la meilleure possible, que ce soit au niveau du destinataire (malade) ou au niveau de l'utilisateur (médecin, infirmière...) (100).

Cette notion soulève un problème majeur : comment savoir si le matériel utilisé est susceptible d'être bien toléré? Comment savoir si c'est un biomatériau?

Il faut, pour répondre à ces questions, disposer d'un certain nombre de données, notamment de la composition précise des matériaux utilisés.

Or on se heurte rapidement à des secrets de fabrication, ce qui rend difficile la tâche du pharmacien hospitalier chargé du contrôle et de la gestion de ce type de matériel.

La biocompatibilité peut être définie comme étant l'aptitude d'un matériau à rester inerte pendant toute la durée de son implantation, et s'exprime en termes de toxicité ou d'absence de toxicité.

On peut aborder cette notion selon différents points :

- toxicité aigüe ou chronique
- hémocompatibilité (nous aborderons ce point particulier ultérieurement)
- histocompatibilité
- cytocompatibilité
- carcinogénèse
- biodégradabilité. (11)(99)

2.2- Les matières plastiques (11)(98)(99)

Les qualités demandées pour une matière plastique peuvent être diverses : transparence, opacité aux rayons X, souplesse, grande inertie chimique...

2.2.1- Composition

Ces macromolécules sont toujours employées additionnées d'autres substances : les adjuvants.

Ceux-ci permettent d'améliorer les qualités physiques, chimiques ou mécaniques de la macromolécule, ou facilitent les opérations de transformation. (99)

L'ensemble, molécule polymérique, additifs et adjuvants, doit offrir la meilleure biocompatibilité possible.

Le matériel médico-chirurgical peut être composé de différents types de matériaux.

Par exemple, certains cathéters ont leur tube en polyéthylène (PE), et leur ballonnet en polychlorure de vinyle (PVC).

Mais rien ne précise si le tube est uniquement en PE, ou s'il est composé d'une association de polymères...

Envisageons les différents polymères et les adjuvants utilisés.

2.2.1.1- *Les polymères* (11)(98)(in 159)

On parle de "résines".

Les matières plastiques sont divisées en deux grandes classes selon leur comportement sous l'action de la chaleur et de la pression :

- les matières plastiques "thermoplastiques" ou "polyplastés"
- les matières plastiques "thermodurcissables" ou "monoplastés". (in 99)

2.2.1.1.1- *Les matières thermoplastiques*

Elles ne conservent leur forme que si on refroidit la matière avant de supprimer la pression.

On trouve dans cette classe les résines :

- cellulosiques : polyesters, polyéthers ;
- polyamides : aminoacides, diaminodiacides ;
- vinyliques : polyesters (dont le polychlorure de vinyle ou *PVC*), polyalcools, acétals ;

- polyoléfines : polycarbures
(polyéthylène ou *PE* , polypropylène ou *PP* , polystyrène, polytétrafluoroéthylène ou *PTFE* ou Téflon®...);
- acryliques : polyesters.

Le PVC et le PE sont parmi les plus utilisés dans la fabrication du matériel médico-chirurgical.

2.2.1.1.2- Les matières thermodurcissables

Elles conservent leur forme, même en faisant cesser simultanément l'action de la pression et de la chaleur.

Elles sont le plus souvent obtenues par polycondensation.

On trouve ici :

- des phénoplastes
- des aminoplastes
- des polyesters
- des polyépoxydes
- des silicones.

2.2.1.2- Les adjuvants (98)(99)

Une classification en six catégories permet de les situer:

- Les charges : elles améliorent les qualités mécaniques. Ce sont des composés minéraux ou organiques. exemples : farine de bois, déchets textiles, mica, silice...

- Les plastifiants : ce sont des composés organiques qui permettent d'augmenter la plasticité de la résine. Ils facilitent le moulage.

- Les colorants et pigments : les colorants sont des composés organiques solubles dans les résines, qu'ils colorent tout en conservant leur transparence. Les pigments sont des composés minéraux ou organo-minéraux qui opacifient et colorent la matière.

- Les catalyseurs et agents de condensation : ils permettent de déclencher les réactions de condensation ou polymérisation. On ne les trouve que dans les matières thermodurcissables.

- Les stabilisants : ils empêchent l'altération des matières plastiques dans le temps.

On trouve :

- . les anti-oxydants
- . les synergistes ou co-stabilisants
- . les désactivateurs de métaux
- . les protecteurs de lumière.

- Les lubrifiants : ce sont, en général, des cires d'origine minérale, végétale ou animale, permettant un certain glissement entre les différentes chaînes de molécules de résines.

D'autres additifs peuvent être utilisés pour la fabrication du matériel médico-chirurgical :

- les opacifiants
- les agents antistatiques
- les fongicides.

2.2.2- Les matières plastiques décrites par la Pharmacopée française (in 161)

Douze monographies apparaissent dans la IX^e édition.

Il s'agit des monographies concernant :

- les matériaux à base de PVC plastifié
- le PE basse densité
- le PE haute densité
- le PP
- le polystyrène
- le polystyrène opacifié
- le copolymère poly (styrène/butadiène)
- le copolymère poly (styrène/butadiène) opacifié
- le silicone élastomère réticulé à chaud
- le copolymère éthylène acide méthacrylique zinc
- le polycarbonate de bisphénol A
- le PTFE pour cathéters.

Elles sont complétées par des notes techniques Propharmacopoea.

2.3- Les cathéters de dilatation coronarienne

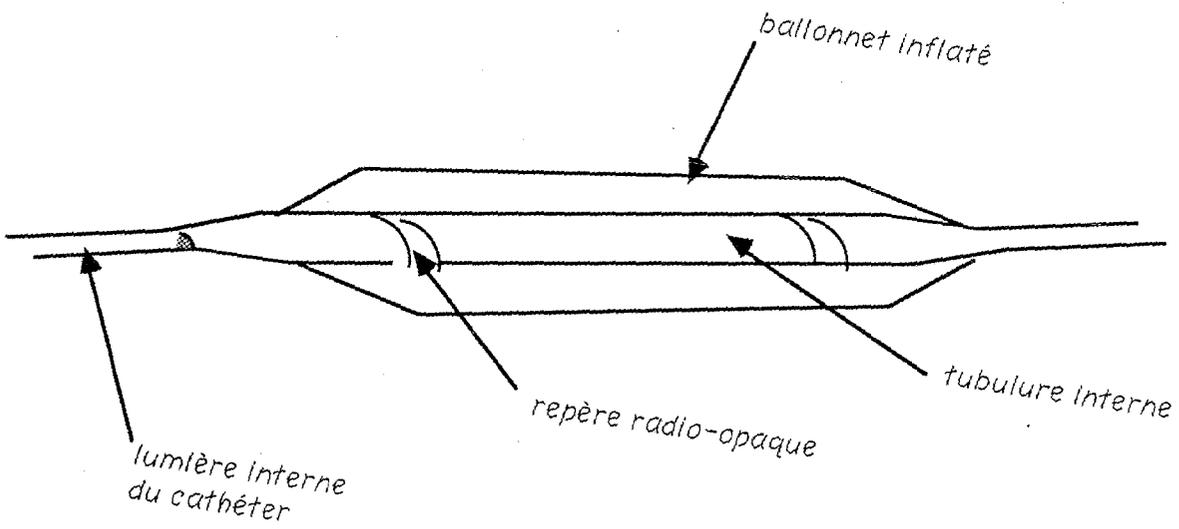
Le cathéter de dilatation est formé d'un cathéter souple, non traumatique, comprenant à sa distalité un ballonnet gonflable, dont le diamètre extérieur reste fixe sous forte pression.

(30)(figure 3)

On distingue différents types de cathéters classés en fonction de la structure interne du ballonnet :

- les cathéters coaxiaux
- les cathéters à double lumière
- les cathéters à ballonnet à extrusion linéaire.

- Figure 3 : Détail du ballonnet (inflaté) -



Ils sont caractérisés par un certain nombre de paramètres :

- la taille du cathéter exprimée par son diamètre externe (en mm ou en French Gauge *) ;
* : 1 French = 1 F = 1/3 mm
- le diamètre du ballonnet gonflé en mm (de 1,5 à 4,2 mm (65)) ;
- la distance entre l'extrémité du ballonnet et l'extrémité du cathéter ;
- la longueur totale du cathéter en cm ;
- la nature des matériaux constitutifs (pas toujours précisée sur l'étiquetage comme nous l'avons vu précédemment).

A l'heure actuelle, un grand nombre de cathéters de dilatation sont mis à la disposition des cardiologues.

3- TECHNIQUE DE LA DILATATION CORONARIENNE

3.1- Aspects techniques (65)

3.1.1- Personnel et environnement chirurgical

L'angioplastie coronaire est une technique sophistiquée et complexe, dont la probabilité de succès dépend étroitement de l'expérience de l'opérateur.

La technique elle-même nécessite la présence de deux cardiologues-opérateurs.

A leurs côtés, on trouvera une ou deux infirmières d'hémodynamique et un technicien de radiologie.

La présence d'un anesthésiste-réanimateur est conseillée, et une couverture chirurgicale est nécessaire dans le cas où un échec de la procédure imposerait une revascularisation par pontage coronaire en urgence.

3.1.2- Matériel de radiologie

Le système de cinéangiographie est celui d'une coronarographie (examen aux rayons X des coronaires) de bonne qualité, avec un large éventail d'incidences et de grossissements.

Le système vidéo doit être de qualité optimale et permettre un arrêt sur image sans parasitage.

La numérisation d'un tel système offre de larges possibilités de traitements de l'image sélectionnée, de la visualiser en surimpression, et éventuellement de quantifier le degré de sténose avant et après l'angioplastie.
(65)(155)

3.1.3- Le matériel d'angioplastie

Une angioplastie nécessite un grand nombre de matériels dont nous ne citerons que quelques exemples : l'introducteur de cathéter, le cathéter-guide, le guide métallique et le système de gonflage.

En effet, le ballonnet est gonflé à l'aide d'une seringue ou pompe, pouvant contenir du liquide de contraste, et munie d'un manomètre limitant le gonflage (aux environs de 6 à 8 atmosphères maximum) : on parle d'inflation.

3.2- Technique de l'intervention (30)(65)(143)

3.2.1- Prémédication

Une prémédication est envisagée : le patient reçoit, avant l'intervention, de l'aspirine (250 mg/24 h) puis de l'héparine (240 mg/24 h).

Au moment de sa préparation sur la table d'angiographie, un "cocktail médicamenteux" lui est administré par voie veineuse: en général, il s'agit de Tranxène[®] (20 mg), Primpéran[®] (20 mg), Célestène[®] (40 mg) et atropine (0,5 mg).

Ce traitement peut être adapté selon le patient et selon les protocoles anesthésiques.

Puis, pendant l'intervention, on lui injectera du Lénital 15 mg[®] en perfusion continue, de l'héparine (100 mg) en bolus IV en début de la procédure ainsi que du Corvasal[®] en intracoronaire (1 mg).

3.2.2- La technique d'angioplastie

La voie d'abord de l'angioplastie est le plus souvent fémorale percutanée. (*figure 2*)

Après une anesthésie locale, une petite incision est effectuée au niveau de l'aîne droite.

La fémorale repérée, on y introduit, selon la technique de DESILET, un introducteur de cathéter (Desilet-Hoffmann). Celui-ci permet le passage de tout autre guide ou sonde en évitant les pertes sanguines.

Puis un cathéter-guide est glissé dans la fémorale, et remonte l'aorte à "contre-courant".

Il est évident que le fait de se trouver à contre-courant provoque toujours un léger reflux de sang au niveau de l'extrémité distale des cathéters.

Le cathéter de dilatation, muni de son guide métallique (technique de SELDINGER) permettant le positionnement de la sonde au niveau de la sténose, est poussé dans le cathéter-guide. (*figure 4*)

Sa position est suivie sur écran grâce à l'injection, dans sa lumière, de liquide de contraste

Notons qu'avant cette injection, les cardiologues prennent l'habitude d'aspirer du sang dans la lumière du cathéter, afin de purger l'ensemble tubulure-cathéter, et éviter les embolies gazeuses.

Le ballonnet peut être repéré par la présence de un ou deux points radioopaques situés à son niveau.

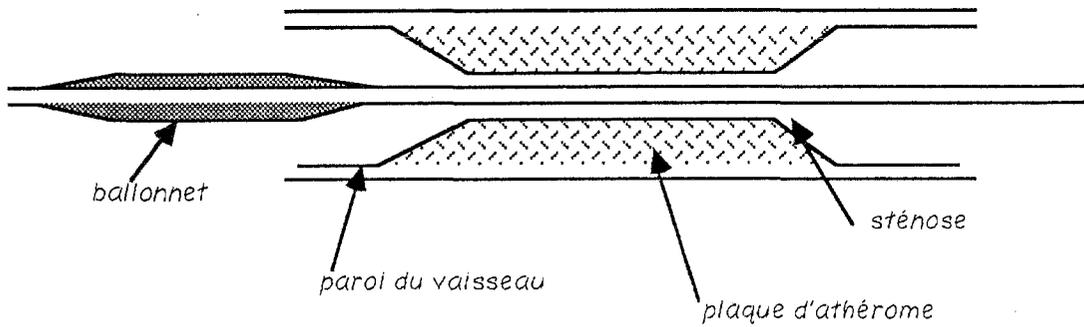
Une fois le ballonnet au niveau de la sténose, l'inflation peut commencer. (*figure 4*)

Le ballonnet est gonflé pendant environ 2 minutes, habituellement jusqu'à une pression de 6 à 8 atmosphères.

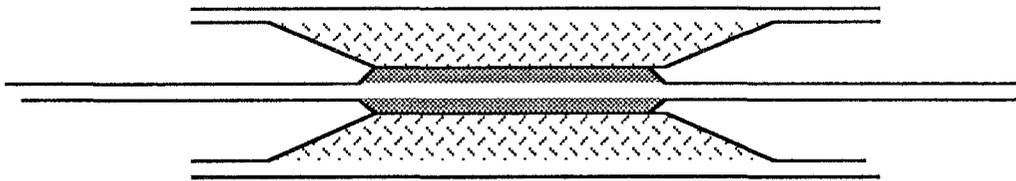
La durée de l'inflation dépend de la tolérance du patient.

- Figure 4 : La dilatation coronarienne -

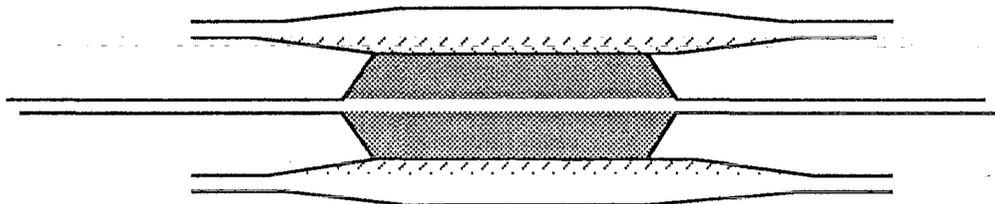
- Passage du cathéter au niveau de la sténose -



- Positionnement du ballonnet au niveau de the sténose -



- Inflation du ballonnet -



Cette dernière est appréciée par la surveillance des symptômes (douleurs angineuses, troubles du rythme, modifications tensionnelles) et de l'électrocardiogramme (sus-décalage du segment ST).

Après déflation du ballonnet, un contrôle angiographique immédiat est effectué puis une période de latence de 10 minutes est conseillée.

Au bout de ce temps, une nouvelle injection de liquide de contraste permet de constater le succès ou l'échec de l'intervention.

Le résultat est apprécié sur le degré de sténose résiduelle et sur la qualité de reperfusion de l'artère.

Si le résultat est imparfait, une nouvelle inflation à l'aide du même cathéter ou après changement de la sonde à ballonnet peut s'avérer nécessaire.

La durée totale de cathétérisme varie de 30 minutes à 2 heures.

Elle est fonction du nombre de vaisseaux dilatés et de la survenue d'éventuelles complications.

Le patient pourra quitter l'hôpital 4 à 5 jours après la dilatation, avec un traitement constitué d'héparine (240 mg/24 h pendant 2 à 3 jours) relayée par un antiagrégant plaquettaire (aspirine).

Ce traitement peut éventuellement être complété par un antiangoreux type Tildiem[®] (3 comprimés/jour pendant 3 mois).

3.2.3- Résultats

On considère habituellement comme succès primaire un résultat où le pourcentage d'obstruction de la sténose est au plus de 50%. Une sténose supérieure à 50% après dilatation est considérée comme un échec de l'intervention.

Ce type de résultat immédiat est obtenu chez 90% des patients.

Le pourcentage de resténose se situe autour de 15 à 30% dans les 6 premiers mois.

Elle est dépistée attentivement et peut conduire à une re-dilatation.

3.2.4- Mécanisme d'action (65)

Le mécanisme d'action de l'angioplastie est multifactoriel.

Différentes hypothèses ont été émises : DOTTER et JUDKINS ont suggéré une compression et une fracture de plaque, et un remodelage par redistribution de la plaque athéromateuse, avec libération de ses constituants.

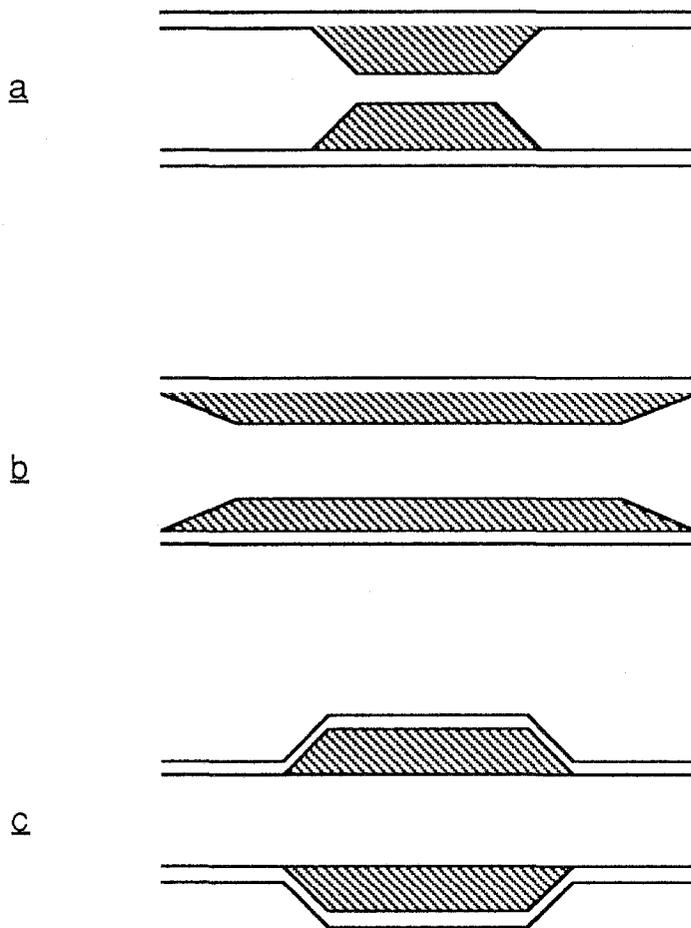
(schéma 1 b)

Mais cela n'a pas été confirmé.

Le mécanisme actuellement accepté consiste en une incrustation de la plaque dans la paroi artérielle.

(schéma 1 c)

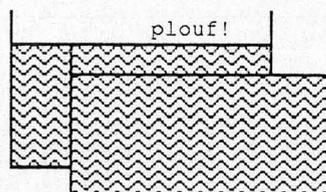
- Schéma 1 : Mécanisme d'action de l'angioplastie :
- a : sténose avant angioplastie
 - b : hypothèse de Dotter et Judkins
 - c : mécanisme actuellement accepté -
d'après CORCOS et coll. (65)



4. Travaux antérieurs :

1. Nettoyage du matériel
médico-chirurgical
 2. Adhérence bactérienne
 3. Pyrogènes
 4. Stérilité, Stérilisation à l'oxyde
d'éthylène
 5. Comportement et vieillissement
des matières plastiques
-

4.1. Nettoyage du matériel médico-chirurgical



En premier lieu, il faut bien distinguer le matériel à usage unique stérile, destiné à pénétrer dans l'organisme humain, et le matériel médico-chirurgical proprement dit, qui va de la canne à marche à la bouteille d'oxygène en passant par la potence de perfusion, le bassin de lit et l'instrumentation métallique. (39)

Le matériel médico-chirurgical doit subir, après chaque utilisation, un traitement lui garantissant une "propreté bactérienne". Il vise à protéger le malade et le personnel utilisateur de tout risque de contamination.

Ce traitement regroupe plusieurs étapes : on parle de "circuit du matériel médico-chirurgical".

Ces étapes sont :

- la décontamination du matériel ou prédésinfection ;
- le nettoyage ;
- la stérilisation ou désinfection principale.

La qualité et la tenue en service d'un instrument dépendent de quatre paramètres (26) :

- l'absence de défaut de fabrication ;
- l'absence de salissures incrustées en surface, après nettoyage ;
- l'absence de phénomènes de corrosion ;
- l'utilisation conforme à sa fonction.

Un cahier des charges rigoureux, basé sur certaines normes AFNOR (instrumentation métallique surtout), permet le respect de tout ou partie des quatre paramètres. (26)

Mais d'autres facteurs, tels que la décontamination, le nettoyage, la stérilisation, peuvent influencer sur la durée de vie de l'instrument.

La destruction des germes pathogènes se fait selon deux méthodes :

- la stérilisation
- la désinfection et l'antiseptie :
 - . l'ensemble des germes situés sur la peau est éliminé grâce à l'application de produits antiseptiques ;
 - . les produits désinfectants sont utilisés pour les surfaces et pour tout type d'objets.

1- DEFINITIONS (1)

Les définitions complètes des termes suivants se trouvent dans le glossaire situé en fin de ce travail.

Nous en rappellerons ici les éléments essentiels.

1.1- Décontamination

La décontamination est une opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer, de tuer ou d'inhiber les microorganismes indésirables, en fonction des objectifs fixés.

Notons que l'usage du terme "désinfection" en synonyme de "décontamination", est prohibé.

1.2- Antiseptie

L'antiseptie est une opération, au résultat momentané, permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus, en fonction des objectifs fixés.

1.3- Désinfection

La désinfection est une opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés.

Ce terme est souvent employé, par abus de langage, à la place de "décontamination". Nous ne parlerons, dans le présent travail, que de décontamination ou de pré-désinfection.

1.4- Antiseptique

L'antiseptique est un produit ou un procédé utilisé pour l'antiseptie dans des conditions définies.

1.5- Désinfectant

Le désinfectant est un produit ou procédé utilisé pour la décontamination ou la désinfection dans des conditions définies.

1.6- Remarque

Les activités bactéricide, fongicide, sporicide et virucide des désinfectants et des antiseptiques sont également référencées en normes (2).

2- HYGIENE DU MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL

On distingue, à ce niveau, deux types de matériels, classés en fonction de leurs matériaux :

- le matériel thermostable (pinces, ciseaux, scalpels), qui peut subir un traitement à température élevée ;
- le matériel thermosensible (matériel d'exploration, matériel en polymères de synthèse), qui ne supporte pas de températures élevées.

Nous insisterons, dans ce chapitre, sur l'hygiène du matériel thermosensible puisque les cathéters étudiés en font partie.

2.1- La pré-désinfection (32)(40)(70)(176)

Elle se fait immédiatement après utilisation du matériel.

2.1.1- But

Cette opération permet :

- d'éviter le séchage et la fixation des salissures ;
- d'abaisser le niveau de contamination du matériel ;
- de limiter la contamination de l'environnement et du personnel.

2.1.2- Méthode

L'idéal est que cette opération soit réalisée le plus près possible du lieu d'intervention (ce qui évite un trajet au matériel souillé), et le plus tôt possible (pour empêcher l'adhésion des salissures).

Ainsi, aussitôt après l'intervention, les instruments sont placés dans un bac plastique couvert suffisamment grand, contenant un produit désinfectant.

La durée du trempage dépend des caractéristiques du produit.

2.1.3- Produit désinfectant

Il doit à la fois décontaminer et nettoyer de façon à dissoudre les impuretés collées aux parois du matériel.

Il doit être suffisamment détergent pour ne pas fixer les protéines.

Cependant, il existe des désinfectants qui contiennent des détergents, d'autres pas.

Ses autres caractéristiques sont :

- un spectre bactéricide, fongicide et virucide, large ;
- une faible toxicité ;
- une compatibilité avec les matériaux (n'accélère pas le vieillissement des plastiques) ;
- pas d'interaction ni avec les matières organiques, ni avec l'eau.

Puis, cette opération est suivie d'un rinçage à l'eau courante. Le matériel peut alors subir la seconde étape : le nettoyage.

2.2- Le nettoyage (32)(40)

2.2.1- But

Le nettoyage permet l'élimination des salissures résiduelles par une action mécanique (frottements ou brossage).

2.2.2- Méthode

Cette opération se fait hors de la salle d'intervention, soit dans l'office sale du bloc opératoire, soit dans la zone de lavage de l'unité de Stérilisation.

Cela nécessite la mise au point d'un "circuit du matériel souillé".

Le matériel pré-désinfecté et soigneusement rincé à l'eau courante, est nettoyé par un brossage, à l'aide d'une brosse en nylon, d'un écouvillon ou d'une lavette, et d'un produit détergent.

Notons qu'une alternative à ce nettoyage manuel consiste à faire passer le matériel dans des machines appropriées : machines à laver à tambour, machines à laver à jet rotatif, ou machines à ultra-sons si le matériau l'autorise.

2.2.3- Produit détergent (71)

Il doit être si possible neutre.

Il doit :

- enlever les nutriments indispensables aux germes (produits biologiques : sang, pus...)
- enlever les germes eux-mêmes ;
- favoriser le contact des germes avec le désinfectant si celui-ci est employé dans la même préparation.

Ils contiennent des agents tensio-actifs, produits permettant le phénomène de détergence.

Puis, les instruments sont rincés à l'eau adoucie, et séchés soit par essuyage à l'aide d'un torchon propre, soit par égouttage, soit sous air chaud, soit sous air comprimé.

Enfin, la troisième étape consiste en la stérilisation.

Celle-ci sera abordée dans un chapitre ultérieur.

2.3- Remarques (32)

Rappelons que la plupart des produits désinfectants contiennent du glutaraldéhyde.

Or, LE MOAN et coll. ont montré dans leur étude en 1983 (134), que certains matériaux tels le caoutchouc, le polychlorure de vinyle... fixaient des quantités non négligeables de glutaraldéhyde.

La fixation est d'autant plus importante que le temps de contact est long, et la concentration en glutaraldéhyde élevée.

Pour éviter cette fixation, de nouvelles formules de désinfectants glutaraldéhydiques sont apparues : elles sont caractérisées notamment par une diminution du taux de glutaraldéhyde dans la formule et par une dilution du produit concentré.

Le temps de contact préconisé est plus court, et le rinçage final doit être soigneux.

A l'heure actuelle, la pré-désinfection est de plus en plus réalisée à l'aide de produits désinfectants-détergents, suivie du nettoyage avec le même produit.

Ces produits sont utilisés de la même façon : la dilution et le temps de trempage devront être respectés, et la qualité du brossage doit être assurée.

3- DISCUSSION

Au C.H.R.U. de Grenoble (service d'angiographie), le nettoyage des cathéters (coronarographie, cathéters-guides...) se fait comme suit : après utilisation, le cathéter est retiré de l'organisme.

Du SEKUGERM[®] (désinfectant-détergent) est injecté dans la lumière, et le cathéter est mis à tremper pendant au moins 20 minutes dans un bac couvert contenant une dilution à 4% de SEKUGERM[®] (dilution effectuée dans l'eau froide).

Au bout de ce temps, un guide métallique est passé dans la lumière du cathéter afin de "décrocher" les salissures.

Puis un rinçage de l'intérieur et de l'extérieur est effectué sous l'eau courante.

Le séchage se fait généralement à l'aide d'un pistolet pulsant de l'air comprimé.

Le cathéter est alors placé dans un sachet, et envoyé en Stérilisation Centrale où il subira une stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Quant aux cathéters de dilatation, ils subissent presque le même traitement : ils sont mis à tremper dans un bain de SEKUGERM[®] (après injection de ce produit dans leur lumière), puis, lors de la réutilisation, sont rincés à l'aide de NaCl stérile hépariné (NaCl isotonique) et d'une compresse.

Ils sont réintroduits dans l'organisme tels quels.

En cas de non-réutilisation immédiate, le cathéter peut rester immergé pendant une nuit entière.

L'étude bibliographique faite précédemment a montré que le PVC fixait le glutaraldéhyde.

Or, les ballonnets des cathéters sont le plus souvent en PVC.

En l'absence d'études sur ce type de matériel, nous ne pouvons envisager beaucoup de bains de trempage du fait du risque de détérioration du ballon.

Mais la réutilisation de ces cathéters par les cardiologues se fait selon des critères plus ou moins objectifs.

Ces critères de sélection sont au nombre de deux :

- la présence d'une "sténose préoccupante" (sténose distale, infarctus antérieur) conditionne l'utilisation impérative de matériel neuf (cathéter-guide, cathéter de dilatation...) ;
- pour les autres sténoses, la réutilisation est possible, mais le ballon subit une première inflation avant d'être introduit dans l'organisme (inflation réalisée sur la table d'instruments) : les opérateurs jugent alors de la qualité de gonflage et au moindre doute (perte en pression signifiant une fuite), le cathéter est jeté.

Nous ajouterons un troisième critère : la taille du ballon.
Elle est choisie en fonction de l'état de la sténose.

Ainsi, un même cathéter ne peut servir pour deux patients ayant des sténoses différentes.

Cependant, le cathéter est laissé dans le bac de trempage jusqu'à utilisation possible (et à concurrence d'une nuit).

En ce qui concerne le nettoyage de l'intérieur du cathéter, nous nous demandons si le passage (plus ou moins aléatoire) d'un guide métallique est suffisamment efficace.

D'autre part, ce guide ne risque-t-il pas d'"agresser" les parois internes du cathéter, et d'en modifier ainsi les qualités physiques et mécaniques? Ne provoque-t-il pas plus de fissurations?

A ce propos, la mise au point d'un programme de recherche concernant l'étude des propriétés mécaniques du matériel (cathéter et ballonnet) sera abordée ultérieurement (voir chapitre "**Comportement et vieillissement des matières plastiques**").

Enfin, il nous faut soulever ici le problème du nettoyage du ballonnet.

En effet, la méthode actuellement utilisée permet le nettoyage de la lumière interne du cathéter.

Nous verrons dans le chapitre concernant l'opacifiant utilisé en angiographie, que celui-ci a tendance à cristalliser sur les parois. Cela risque de modifier les qualités du ballonnet.

Or, la lumière interne ne correspond pas à l'intérieur même du ballonnet.

L'introduction de liquide en son sein (détergent par exemple) suppose une nouvelle inflation du dit-ballonnet.

Mais, la présence de détergent au sein du ballonnet, souvent en PVC, obligerait à un grand nombre de rinçages (afin d'éliminer le maximum de glutaraldéhyde), ce qui entraînerait par conséquent un grand nombre d'inflations.

Nous comprenons alors que ces inflations répétées nuiraient à la qualité du ballonnet après nettoyage.

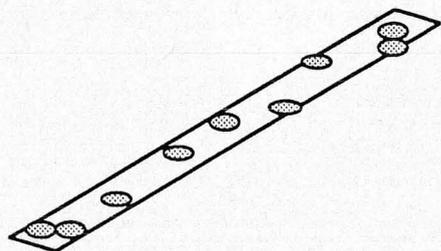
4- CONCLUSION

Le respect de toutes les étapes du nettoyage du matériel médico-chirurgical et des protocoles d'entretien du dit-matériel, est fondamental pour atteindre les objectifs fixés : protection du personnel et des patients contre les infections, dans de bonnes conditions d'innocuité, tant pour les individus que pour le matériel.

La propreté du matériel conditionne la qualité de la stérilisation : "on ne stérilise bien que ce qui est propre".

Avant d'aborder la stérilisation même, envisageons certains paramètres influant sur la propreté du matériel : l'adhérence bactérienne et les pyrogènes.

4.2. Adhérence bactérienne



L'utilisation de méthodes thérapeutiques invasives au cours de ces dernières années a eu pour conséquence une très importante augmentation des infections nosocomiales. (in 18)

Les traitements antibiotiques se sont révélés inefficaces face à ce type d'infections si le cathéter n'était pas retiré dès les premiers signes : on a supposé l'existence d'un phénomène d'adhérence bactérienne sur le cathéter.

La notion de cathétérisme infectieux fait alors son apparition. (55)

L'adhérence a été mise en évidence par la bactériologie (culture des cathéters) et par la microscopie à balayage (49).

Les cathéters intraveineux surtout, sont à l'origine d'infections nosocomiales. Celles-ci vont de la phlébite à des septicémies parfois mortelles.

La contamination du cathéter peut se faire suivant différentes voies :

- colonisation du cathéter à partir du site d'injection
- contamination des accessoires de la perfusion
- contamination des fluides de la perfusion
- contamination par voie hématogène.

BRU (34) précise que la contamination se fait par deux points d'accès principaux : le point de pénétration et les points d'ouverture du circuit.

Nous avons fait le point sur ce phénomène particulier par une étude bibliographique, puis relié ce problème à notre travail sur les cathéters de dilatation.

1- RAPPELS SUR L'ADHÉRENCE BACTERIENNE (figure 5)

Depuis 1980, de nombreuses recherches ont eu lieu pour expliquer le phénomène.

L'adhérence pose un double problème : d'une part, les bactéries adhérées sont insensibles aux systèmes de défense de l'organisme, d'autre part, elles sont insensibles aux traitements antibiotiques.

Pour entraîner des troubles pathologiques, il faut une Dose Minimum Infectante (ou *DMI*), qui n'est atteinte que s'il y a multiplication.

Or, la multiplication est d'autant meilleure que le microorganisme est fixé sur un support.

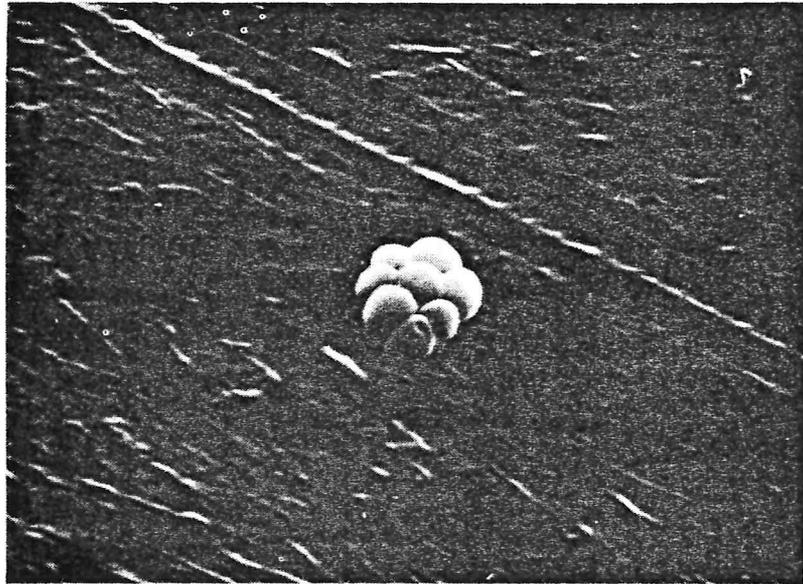
L'adhésion des bactéries sur un support se fait en plusieurs étapes :

-  tape physique : réversible, où la bactérie va s'adsorber puis adhérer ;
-  tape biologique : où des substances excrétées par les bactéries (*Extracellular Polymeric Substances* des anglosaxons) vont assurer l'ancrage sur le support.

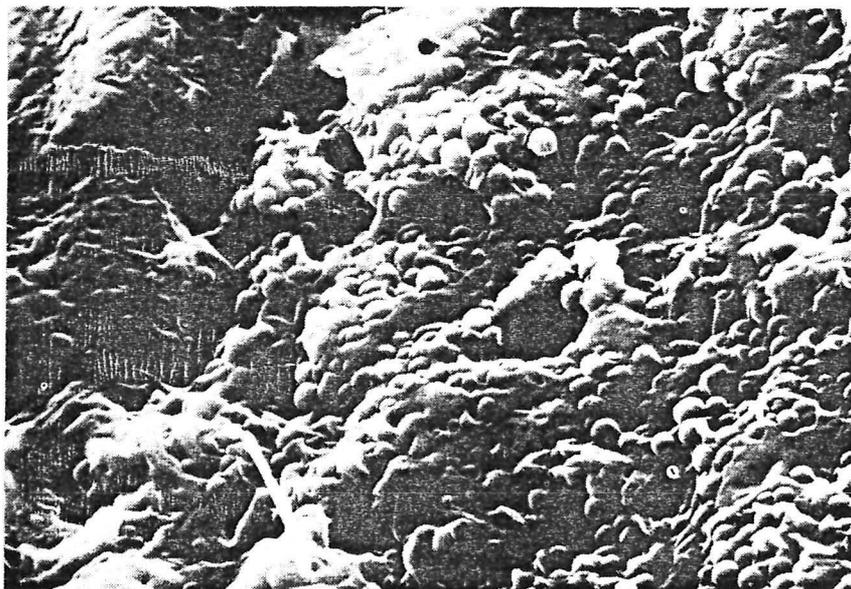
Le phénomène serait régi par différents facteurs que nous aborderons.

- figure 5 : Colonies de bactéries adhérentes -
d'après JANSÉN (114)

Amas bactérien de *Staphylococcus epidermidis* sur la surface d'un cathéter en polyéthylène, après 3 heures d'incubation.



Adhésion de colonies de *Staphylococcus epidermidis* sur la surface d'un cathéter en polyéthylène, dissimulées sous une couche de biofilm (slime).



1.1- La fixation bactérienne

1.1.1- Etapes de la fixation

1.1.1.1- Adsorption

Cette étape est réversible.

Il y a mise en oeuvre de forces attractives (Van der Waals, London, ponts hydrogène) s'opposant à des forces répulsives de nature ionique.

Certains facteurs interviennent : la texture du support, les phénomènes mécaniques de charge, la "mouillabilité" du support.

1.1.1.2- Fixation

Cette étape est irréversible.

Elle consiste en la formation de contacts entre bactéries et support par des polymères extracellulaires, entraînant une adhérence permanente et irréversible des bactéries sur le support avec une résistance accrue aux forces de cisaillement.

Cette adhérence est le fait d'un réseau fibrillaire de nature polysaccharidique et glycoprotéique.

La formation de la couche polymérique est l'étape essentielle de la fixation.

Certains auteurs ont montré que les polysaccharides constituent une proportion importante du glycocalix. (66)(schéma 2, figures 6 et 7)

Le glycocalix est constitué d'un enchevêtrement de fibres polysaccharidiques fabriquées et orientées par la cellule elle-même.

1.1.1.3- Colonisation

La multiplication et la synthèse des produits extracellulaires réalisent la formation d'un biofilm (48) appelé *slime* chez les anglosaxons.

De nombreux facteurs entrent en jeu : la température, le pH, la concentration en O₂, le taux de dilution, la concentration en substrats.

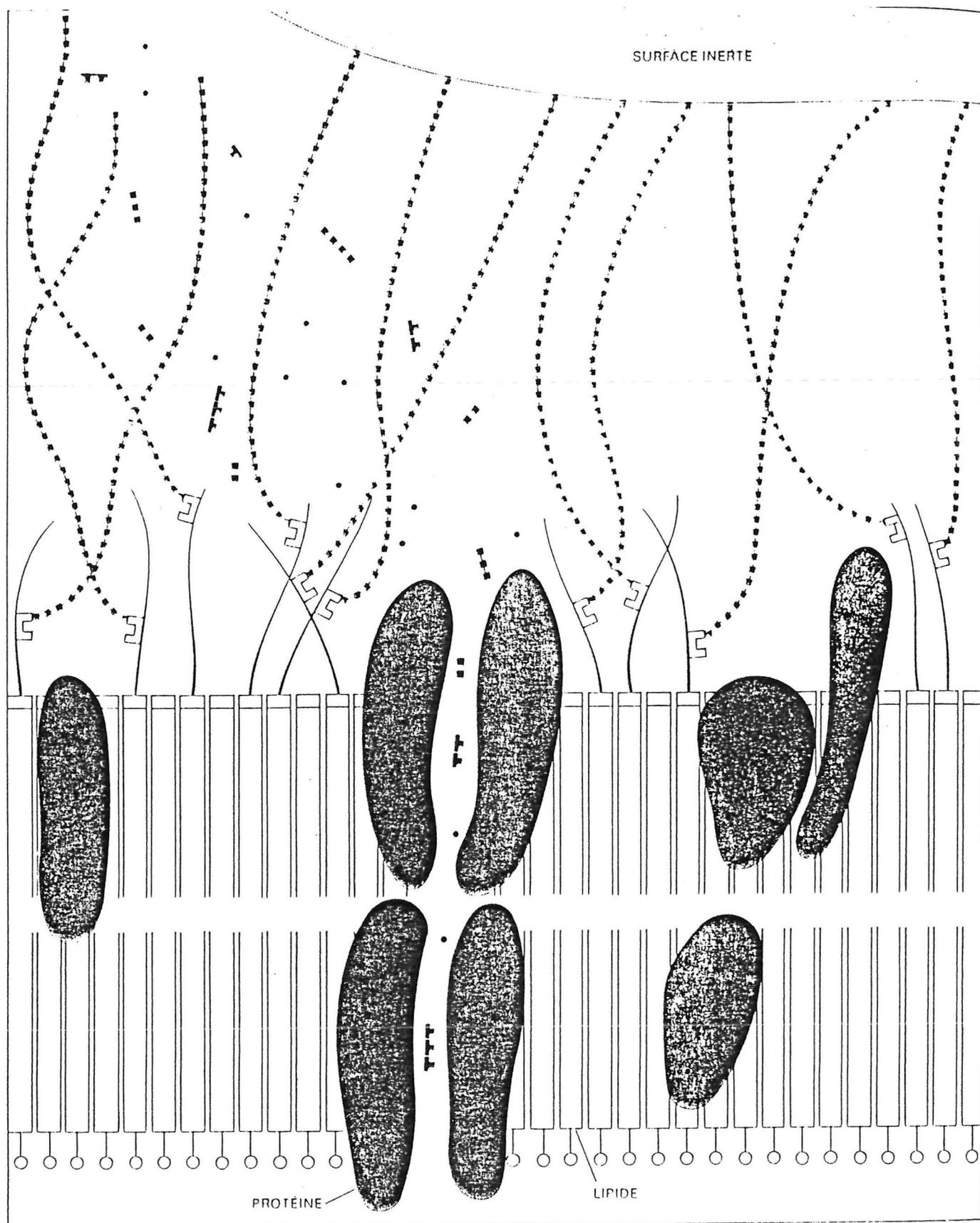
1.1.2- Facteurs influençant la fixation bactérienne (18)(35)

1.1.2.1- Facteurs propres à la bactérie

Les bactéries peuvent se fixer sur un substrat grâce à un phénomène d'adhésion spécifique ou non :

- le phénomène spécifique met en jeu des structures existant à la surface des microorganismes, et permet la formation d'interactions bactérie/support ;
- le phénomène non spécifique résulte d'interactions se présentant sous différentes formes entre macromolécules chargées.

- Schéma 2 : Le glycocalyx bactérien -
d'après COSTERTON et coll. (66)



4. LE GLYCOCALYX s'étend à partir de la membrane externe d'une bactérie. La membrane est constituée d'une double couche de molécules lipidiques (chaque molécule est ici représentée sous forme d'une sorte de diapason), dans laquelle sont enfermées des protéines (taches gris foncé). Les lipopolysaccharides (filaments noirs) partent de la membrane. Le glycocalyx est constitué d'une masse de longues fibres polysaccharidiques (chaînes de carrés de couleur). Ces fibres, consti-

tuées de molécules glucidiques, sont fabriquées grâce à des enzymes bactériennes appelées polymérase (structures en U), liées aux lipopolysaccharides. Les fibres du glycocalyx adhèrent aux surfaces voisines, ici une surface inerte (en haut à droite). Ces fibres drainent aussi vers la bactérie divers nutriments : sucres (rectangles), acides aminés (structures en T) et ions minéraux (points) qui pénètrent dans la cellule par des canaux intramembranaires délimités par les protéines.

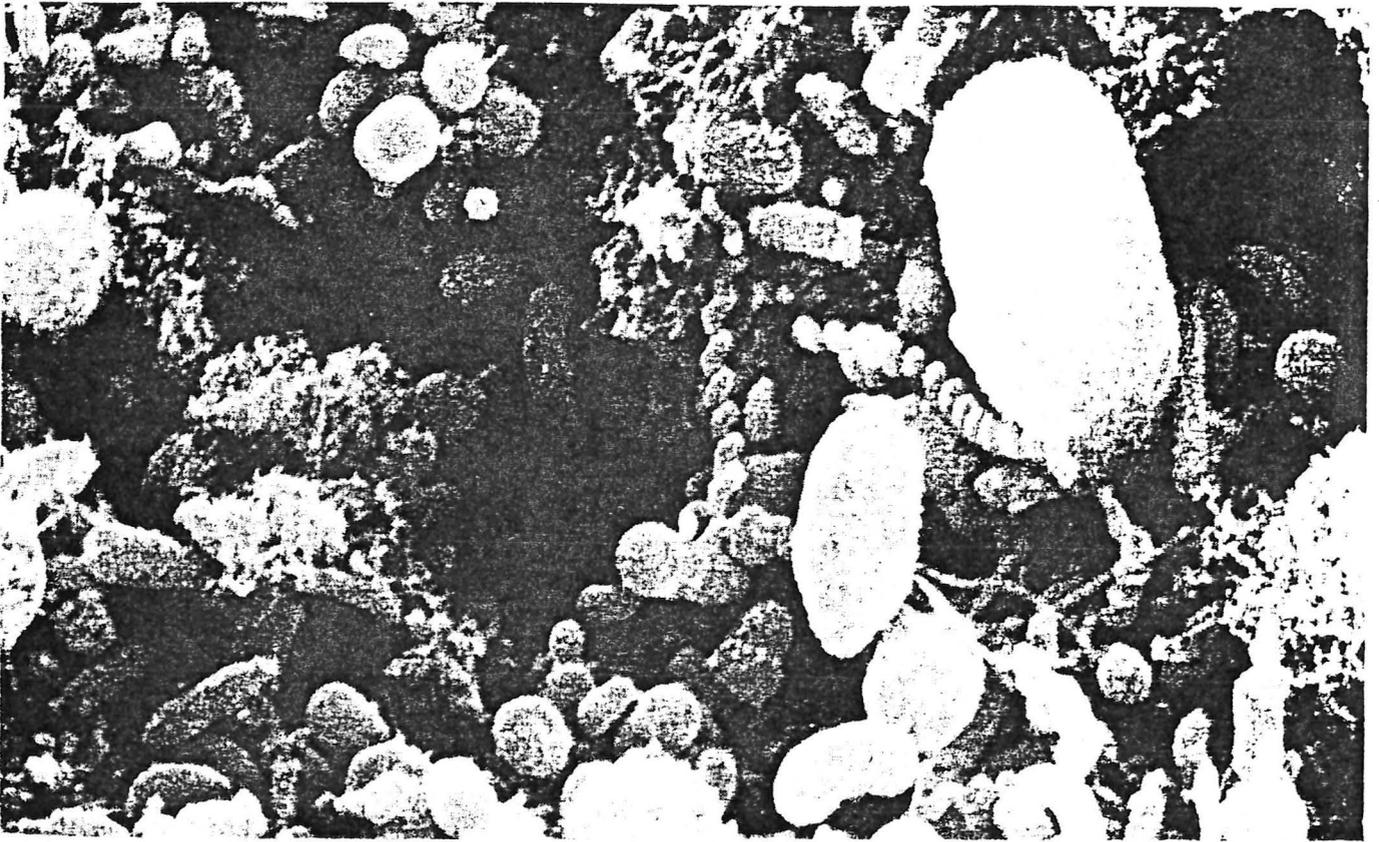
- figure 6 : Le glycocalyx bactérien -
d'après COSTERTON et coll. (66)



LE GLYCOCALYX BACTÉRIEN est un réseau de fibres s'allongeant à partir de la surface bactérienne. Les fibres adhèrent entre elles et aux surfaces inertes ou à celles des cellules animales

voisines. Cette microphotographie électronique montre une population mélangée de bactéries attachées les unes aux autres, et aux cellules superficielles de la panse d'une vache, par leur glycocalyx.

- figure 7 : Le glycocalyx bactérien -
d'après COSTERTON et coll. (66)



UNE POPULATION MÉLANGÉE composée de diverses espèces bactériennes et de levures adhérant aux cellules de surface d'une panse de vache, a été photographiée au microscope électronique à balayage. On ne voit pas sur cette illustration

chacune des fibres polysaccharidiques permettant aux bactéries de s'amarrer aux cellules de la panse et les unes aux autres; en revanche, certaines fibres de glycocalyx ont coagulé et sont visibles sous la forme d'un matériau ramifié qui ressemble à de la mousse.

L'intervention des exopolymères, de facteurs physiologiques ou physicochimiques active la fixation.

1.1.2.2- Facteurs liés à l'organisme

Il s'agit plus particulièrement du rôle de la fibrine, mais aussi de l'état septique du patient et de la concentration en certains produits dans le torrent circulatoire.

1.1.2.3- Facteurs liés au support

Les cathéters sont des supports en différents types de plastiques et il convient de définir la structure de ces matériaux, leur rôle dans la fixation bactérienne.

1.2- Les différents facteurs (18)(35)

1.2.1- La bactérie

1.2.1.1- Rappels sur la paroi bactérienne (170)

Les bactéries sont classiquement divisées en deux groupes : celles qui prennent la coloration de GRAM dites Gram positives, et celles qui ne la prennent pas, dites Gram négatives.

La différence entre les deux se situe au niveau des Gram négatives qui possèdent une membrane complexe entourant la membrane plasmatique, tandis que les Gram positives ne la possèdent pas.

Les substances assurant la fixation sont les substances extracellulaires polymériques (EPS) encore appelée *glycocalix*.

Leur structure est complexe : on trouve des polysaccharides en quantité importante, des glucides , des glycoprotéines , des groupements aminés, des protéines et acides nucléiques.

1.2.1.2- Nature du germe

Différentes études ont mis en évidence la nature des germes adhérents (49)(142).

On retrouve, en général :

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- Enterobacter
- Serratia
- Klebsiella
- Candida albicans
- Pseudomonas...

Les cocci gram + (CG+) adh rent en colonies (49)(142)(156) alors que les bacilles Gram - (BG-) adh rent individuellement (142).

En ce qui concerne les CG+, l'observation a été faite en microscopie électronique : il y a formation d'un "halo". Les bactéries creuseraient le cathéter (15) c'est-à-dire que les Staphylocoques utiliseraient certains composants du cathéter comme matériel nutritif.

Différentes hypothèses ont été envisagées :

- la consommation par les systèmes enzymatiques bactériens des constituants de base du plastique,
- l'utilisation par les bactéries des additifs (plastifiants, stabilisants, produits antithrombog niques...),
- les Staphylocoques auraient des réserves suffisantes pour se multiplier et survivre au moins 96 heures,
- les cellules de bactéries lysées donneraient des éléments nutritifs aux bactéries vivantes.

La microscopie électronique confirmerait la 1 re hypothèse.

1.2.1.3- Propriétés de surface

L'adhérence bactérienne diminue au fur et à mesure que le caractère hydrophobe diminue.

Le caractère hydrophobe dépend de :

- la présence ou non de capsule,
- les conditions de croissance
- l'âge de la culture
- la présence de protéine A ou de protéine M,
- la production de slime.

1.2.1.4- Lectines et adhésines

Elles sont des facteurs d'attachement au niveau des cellules humaines (162).

Les études les concernant se sont faites surtout chez les Entérobactéries (152)(162).

Les bactéries pourvues en lectines et adhésines résistent plus aux systèmes de défense de l'organisme et à différents traitements, notamment aux antibiotiques.

Ces glycoprotéines ont toutes un groupement hydroxyle OH.

Or, une étude de l'adhésion des cellules sur des surfaces polystyrènes (69), a montré que le groupe OH joue un rôle majeur dans l'adhésion des cellules sur des surfaces solides.

1.2.1.5- Rôle des organites cellulaires

Fibrilles, pili, flagelles... interviennent dans ce phénomène.

1.2.1.6- Forces électrostatiques

Ce sont des facteurs de liaison non spécifiques, mais il ne faut pas les négliger.

1.2.1.7- Production de slime

Dès 1972, la production d'un "mucus" extracellulaire visqueux chez les Staphylocoques coagulase négative, avait été découverte.

CHRISTENSEN (56) a montré que la production de ce mucus (appelé communément **slime**) était fréquemment associée aux infections sur cathéters chez l'adulte.

Le germe le plus souvent incriminé est S. epidermidis. Mais, il existe d'autres souches productrices de slime : S. aureus, Pseudomonas, Acinetobacter, Candida.

L'analyse du slime chez les Staphylocoques coagulase négative (162) a montré la présence de carbohydate (40%), de protéines (20%) et d'acides aminés dont la glutamine.

La présence de slime est confirmée dans les phénomènes d'adhérence.

Le slime est effectivement un facteur d'adhérence.

Les bactéries adhérees sont dans de larges proportions systématiquement entourées de slime et les souches productrices de slime sont le plus souvent incriminée dans les infections. (49)(142)(156)

Son rôle dans la pathogénicité ne fait aucun doute puisqu'il correspond à une capsule ce qui assure une protection vis-à-vis des systèmes de défense de l'organisme (142)(156)(162), des traitements antibiotiques (162), et qu'il constitue un milieu favorable pour la croissance des germes.

Le slime est donc un facteur de virulence.

1.2.2- L'organisme

Le rôle de la fibrine a été mis en évidence (84) : elle semble capable de capter une grande quantité de bactéries pendant sa formation, et les protège ensuite de la phagocytose.

Ce phénomène se ferait selon un processus mécanique non spécifique.

La fibronectine serait impliquée dans les phénomènes d'adhésion sur support inerte. (162)

1.2.3- Les cathéters

1.2.3.1- Structure microscopique des cathéters

Les travaux en microscopie électronique à balayage ou à transmission ont montré la présence de défauts sur les surfaces interne et externe : fissures, dépressions, cavités...

La corrélation entre l'importance des irrégularités et le taux d'adhérence a pu être prouvée (15).

Les bactéries adhèrent au niveau des irrégularités.

1.2.3.2- Rôle du support

L'adhésion des particules sur une surface est fortement influencée par des phénomènes d'ordre électrique :

l'existence d'interactions attractives et répulsives, et l'action simultanée de ces deux types de forces, est à la base d'une approche énergétique des phénomènes d'adhésion.

Plusieurs modèles ont été proposés pour définir les phénomènes physico-chimiques jouant un rôle dans l'adhésion bactérienne.

Deux théories semblent se dégager de ces modèles : *la théorie DLVO* (du nom de ses auteurs DERJAGUIN, LAUDAN, VERWEY, OVERBECK) prenant en compte les propriétés électrostatiques du système, et *la théorie de l'énergie libre interfaciale*, basée sur le caractère de mouillabilité (hydrophilie, hydrophobie) du support.

En effet, la mouillabilité de la surface intervient ; ainsi, on définit le potentiel électrocinétique ou potentiel zeta, comme la caractéristique déterminante de l'adhésion (17)(18).

ANTOON et DEXTER montrent, en 1985, le rôle de l'énergie libre de surface (in 18).

1.2.3.3- Les plastiques (85)

BRU (34) montre que les bactéries adhèrent mieux sur les plastiques que sur les métaux.

L'adhérence est différente selon les plastiques : d'après BOTTA et coll. (31), le polyéthylène, et surtout, le polychlorure de vinyle, ont une adhérence très supérieure au Téflon®.

En fait, ce dernier présente de gros avantages par rapport au PE et au PVC, mais le polyuréthane donne de bons résultats. Il est de plus en plus utilisé.

1.2.3.4- Propriétés de surface. Caractéristiques des matériaux et additifs

Les additifs modifient les propriétés de base des matériaux d'où une différence entre cathéters de même matériau.

Leur action se situe au niveau du caractère hydrophobe et de la mouillabilité du cathéter.

A l'heure actuelle, certains cathéters sont héparinés. RUSSEL et coll. (164) ont montré que l'héparine constituait un substrat pour la fibronectine ce qui a pour conséquence une forte adhérence.

Les matériaux possèdent une caractéristique qui influe sur le caractère hydrophobe (35) : en effet, la présence d' O_2 à leur surface a un aspect positif.

Ainsi, le Téflon®, qui possède beaucoup d' O_2 sur sa surface, présente un caractère hydrophobe très faible ce qui confirme sa faible capacité à entraîner l'adhérence.

1.2.4- Autres facteurs

Plus la concentration en substrats est faible, plus les bactéries se développent.

La présence de cations tels que Ca^{++} favorise la formation de ponts.

Ainsi, l'EDTA, chélateur du calcium, empêcherait la fixation des bactéries mais ne peut les détacher.

Une augmentation de la température favorise la fixation.

La présence d'antimétabolites et d'antibiotiques qui perturbent la synthèse de la paroi bactérienne, diminue l'adhésion.

La technique de pose du cathéter semble intervenir également.

Certains auteurs (130)(140)(164) ont montré que le taux d'infections augmentait avec le nombre de jours d'implantation.

Ce paramètre est certainement le plus influant.

Il régit, en effet, la plupart des autres facteurs abordés dans les chapitres précédents.

MAKI (140) donne des résultats tout à fait probants dans son étude semi-quantitative. (*tableau 1*)

- Tableau 1 : Influence de la durée d'implantation -
d'après MAKI (140)

durée en jours cathéters	1	2	3	>4	total
nombre étudié	47	69	44	90	250
avec culture positive	1 2,1%	5 7,2%	5 11,4%	14 15,6%	25 10%
avec septicémie	0	0	1 2,3%	3 3,3%	4 1,6%

2- METHODES D'ETUDE

2.1- Prélèvement du cathéter

Les résultats ne sont cohérents que si le prélèvement se fait dans des conditions définies et reproductibles.

Il est effectué dès l'apparition de signes d'infection locaux ou généraux.

2.2- Bactériologie

Ce sont les méthodes d'étude les plus anciennes mais les plus fréquemment utilisées aujourd'hui en milieu hospitalier car elles sont simples à mettre en oeuvre et peu coûteuses.

2.2.1- Culture en milieu liquide (61)

Ce fut la première méthode employée.

C'est une culture dans un bouillon thioglycolate ou trypticase-soja à 37 .

Il faut attendre 72 heures avant de confirmer qu'une culture est négative donc que le cathéter est stérile.

Mais, cette technique présente certains inconvénients : un simple germe de la peau peut donner en bouillon une culture positive et les résultats ne permettent pas de distinguer une contamination d'une colonisation ou d'une infection.

Ainsi, la culture en milieu liquide est très peu utilisée.

2.2.2- Culture en milieu solide : technique de MAKI (140)

C'est, aujourd'hui, la plus répandue.

Cette technique est semi-quantitative.

La procédure est la suivante : chaque cathéter prélevé est transféré sur une boîte de Pétri de 90 mm de diamètre contenant une gélose trypticase-soja enrichie de sang de mouton.

Le cathéter sec est roulé sur la boîte en avant et en arrière au moins 4 fois, en exerçant une légère pression, par l'intermédiaire de pinces stériles.

Le cathéter est ensuite immergé dans un bouillon liquide trypticase-soja pour une comparaison.

La boîte de Pétri est placée à 37°.

Les résultats sont considérés comme négatifs s'il n'y a aucune culture au bout de 72 heures ; 15 colonies ou plus par boîte signifient une culture positive c'est-à-dire une infection.

Si le nombre de colonies est compris entre 1 et 15, on considère qu'il y a Absence De Culture Bactériologiquement Significative (ou ADCBS).

L'identification des colonies se fait par les techniques classiques de bactériologie (à l'aide des galeries API).

Cette méthode présente l'avantage d'être reproductible, mais l'appréciation du résultat est critiquable.

En effet, ce résultat pourrait changer si l'on utilisait une méthode de décrochage enzymatique.

On sait actuellement que la trypsine est une enzyme capable de décrocher les bactéries de leur support.

En réalisant un éluat trypsiné, le pourcentage de colonies poussant (après ensemencement par la technique de Maki), serait sûrement supérieur à celui obtenu lors de l'application seule de la technique de Maki.

2.2.3- Autres techniques (35)

Toutes les autres méthodes ont été comparées à la technique de Maki.

2.2.3.1- *Examen de la surface interne des cathéters*

Une aiguille stérile est insérée dans le cathéter puis la technique de Maki est appliquée sur l'aiguille.

On peut également injecter du NaCl isotonique stérile et ensemencer la solution centrifugée, mais cette méthode est plus difficile du fait des aléas de manipulations.

Ce type de technique n'apparaît pas nécessaire puisque la colonisation du cathéter intéresse surtout sa surface externe, c'est-à-dire celle qui est en contact direct avec l'organisme.

2.2.3.2- *Hémocultures*

Il est effectué un prélèvement de 6 à 8 ml de sang à travers le cathéter, avant son retrait.

Le sang, prélevé sur anticoagulant, est mélangé à une solution de trypticase-soja, puis étalé dans une boîte de Pétri.

On compare avec la technique de Maki.

2.3- Microscopie

2.3.1- Microscopie optique

Cette méthode a été mise au point par COOPER (64) en 1985 aux USA.

C'est l'application directe de la coloration de Gram du cathéter entier, suivie de son observation au microscope optique (objectif x100, sous huile à immersion).

Mais certains cathéters sont opaques, la visualisation n'est pas toujours facile (forme cylindrique), les manipulations sont minutieuses et il faut observer 200 champs pour donner un résultat quantitatif.

2.3.2- Microscopie  lectronique (142)(156)

Elle permet de visualiser la topographie de la surface du cathéter, c'est-à-dire les irrégularités de surface, et d'observer le mode de colonisation bactérienne du matériel.

La microscopie utilisée est une microscopie par transmission ou par balayage (49).

2.4- Autres méthodes (18)(35)

2.4.1- Marquage radioactif (15)

Cette méthode consiste à utiliser des bactéries marquées (au Carbone 14), et à effectuer une mesure de la radioactivité à la surface du cathéter à l'aide d'un spectromètre à scintillation liquide.

C'est une méthode fiable, reproductible, mais nécessitant une méthodologie particulière et des locaux appropriés soumis à la loi concernant la manipulation de produits radioactifs.

2.4.2- Etudes in vitro (167)

Des souches de bactéries connues pour leur capacité à adhérer sur des substrats inertes, sont isolées de cathéters infectés retirés de patients.

Elles sont mises en culture dans un bouillon trypticase-soja. Puis, le cathéter est mis en contact avec cette suspension pendant 18 heures et, après lavage, on effectue une étude soit bactériologique (Maki, bouillon, surface interne), soit microscopique (optique, électronique).

L'intérêt majeur de cette méthode est que tout est codifié : la nature des bactéries, le temps de contact, le milieu de culture...

Mais, il n'y a aucun contact avec l'organisme ce qui empêche toute corrélation avec la clinique.

Les tableaux récapitulatifs 2 et 3 permettent de comparer ces différentes méthodes.

3- DISCUSSION

Le cathétérisme est un acte thérapeutique qui pose un réel problème infectieux à tel point que la légitimité de l'acte a été remise en cause dans les années 70.

Le cathétérisme infectieux atteint les cathéters longs mais aussi les cathéters courts.

D'après cette étude bibliographique, nous avons noté l'importance du rôle du support dans les phénomènes d'adhésion.

En effet, les cathéters de dilatation sont en PE et/ou PVC (le ballonnet est souvent en PVC) qui sont des plastiques contenant peu ou pas d'O₂ à leurs surfaces.

Or, nous avons vu que l'absence d'O₂ favorisait l'adhérence : les cathéters de dilatation semblent être un bon support pour une adhésion bactérienne.

D'autre part, la présence d'additifs (nombreux au niveau du PVC) dans ces plastiques améliore le phénomène.

Les plastifiants modifient considérablement la "mouillabilité" et le caractère hydrophobe du support.

Ainsi, les cathéters de dilatation requièrent un certain nombre de qualités pour favoriser le phénomène d'adhérence bactérienne.

- Tableau 2 : Comparaison des différentes méthodes d'étude de l'adhérence bactérienne -

METHODES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Culture en milieu liquide	facilité de mise en oeuvre	risque de contamination par un germe de la peau
Culture en milieu solide : technique de Maki	. semi-quantitative . reproductible	ne permet pas d'évaluer le nombre réel de bactéries fixées
Examen de la surface interne du cathéter		. manipulation peu aisée . n'explore pas la surface externe du cathéter
Hémoculture	facilité de mise en oeuvre	
Microscopie optique	quantitative	. pas de visualisation des cathéters opaques . visualisation peu aisée de la forme cylindrique . observation de 200 champs

- Tableau 3 : Comparaison des différentes méthodes d'étude de l'adhérence bactérienne -

METHODES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<i>Microscopie électronique</i>	<ul style="list-style-type: none"> . visualisation de la topographie du cathéter . visualisation du mode de colonisation bactérienne . quantitative 	
<i>Méthode radioactive</i>	<ul style="list-style-type: none"> . fiable . reproductible 	<i>manipulation de produits radioactifs</i>
<i>Etudes in vitro</i>	<i>codification de tous les paramètres</i>	<i>pas de corrélation avec la clinique</i>

Cependant, il ressort de la bibliographie que des différents facteurs influençant la fixation, le **temps**, c'est-à-dire la durée du cathétérisme, est le plus important : il est considéré comme facteur limitant du phénomène.

En effet, l'intervention des organites cellulaires, des forces électrostatiques, la production du slime... dépendent étroitement du temps pendant lequel le cathéter se trouve dans l'organisme.

Or, de la pose du cathéter de dilatation à la fin du cathétérisme, il s'écoule en moyenne 1 heure, soit une durée très courte par rapport aux temps vus pour les cathétérismes veineux et artériels (de 48 heures à quelques semaines voire quelques mois).

Il est alors probable que l'adhérence bactérienne ne soit pas un problème majeur pour le nettoyage des cathéters de dilatation.

Cependant, il serait intéressant d'envisager la mise au point d'un protocole de récupération des cathéters et leur étude bactériologique (avec, s'il y a lieu, une corrélation clinique), pour confirmer la moindre importance du phénomène d'adhésion bactérienne sur le réemploi des cathéters de dilatation coronarienne.

Plusieurs protocoles d'étude sont envisageables voire combinables. L'idéal serait de travailler sur des cathéters neufs, mais cela représenterait un c t non négligeable.

Aussi, nous proposons de travailler sur des cathéters utilisés, nettoyés, séchés et stérilisés.

L'objectif est de réaliser une mesure qualitative et quantitative de l'adhérence grâce à la technique de Maki que l'on cumulera avec une méthode de décrochage enzymatique afin d'améliorer le comptage.

La contamination des cathéters sera volontaire.

Les souches bactériennes seront choisies en fonction de leur capacité à adhérer.

Ainsi, nous suggérons d'utiliser des souches de Staphylococcus epidermidis (qui présente une très forte adhérence), de Staphylococcus aureus (du fait de sa pathogénicité), d'Escherichia coli (son mode d'adhérence est différent et, ne produisant ni microcolonies, ni slime, elle peut servir de "témoin").

Le protocole bactériologique pourrait se présenter comme suit (*figure 8*) :

- Préparation de la suspension bactérienne :

- . mise en culture des bactéries dans un bouillon trypticase-soja,
- . centrifugation,
- . lavage du culot avec une solution tampon (entre chaque lavage, centrifugation et reprise du culot),
- . mise en suspension du dernier culot dans la solution tampon et ajustement à une concentration déterminée.

- Contact cathéter/suspension bactérienne : le cathéter est coupé en plusieurs morceaux (partie distale, ballonnet, partie proximale, intersection des différentes voies, embouts).

Ces morceaux sont placés dans des suspensions pendant 18 heures à 37°C.

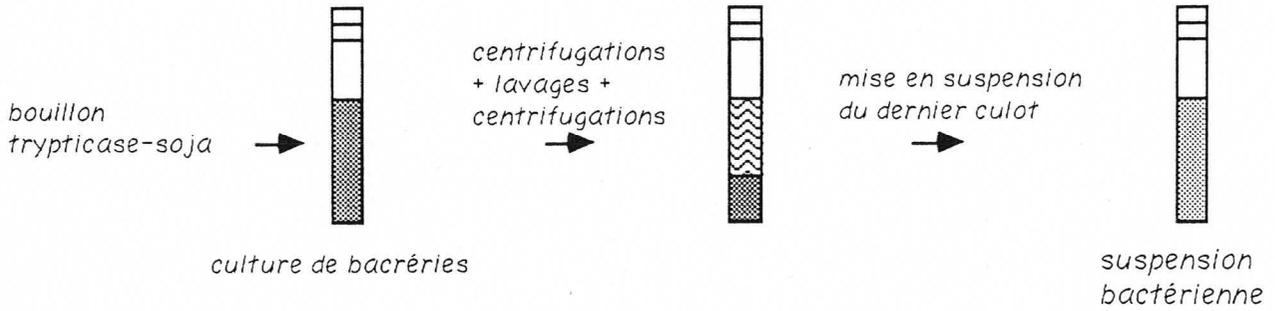
- Elimination des bactéries non adhérentes : grâce à un rinçage avec du sérum physiologique.

La vérification de l'efficacité de ce rinçage se fera par la mise en culture du dernier rinçage.

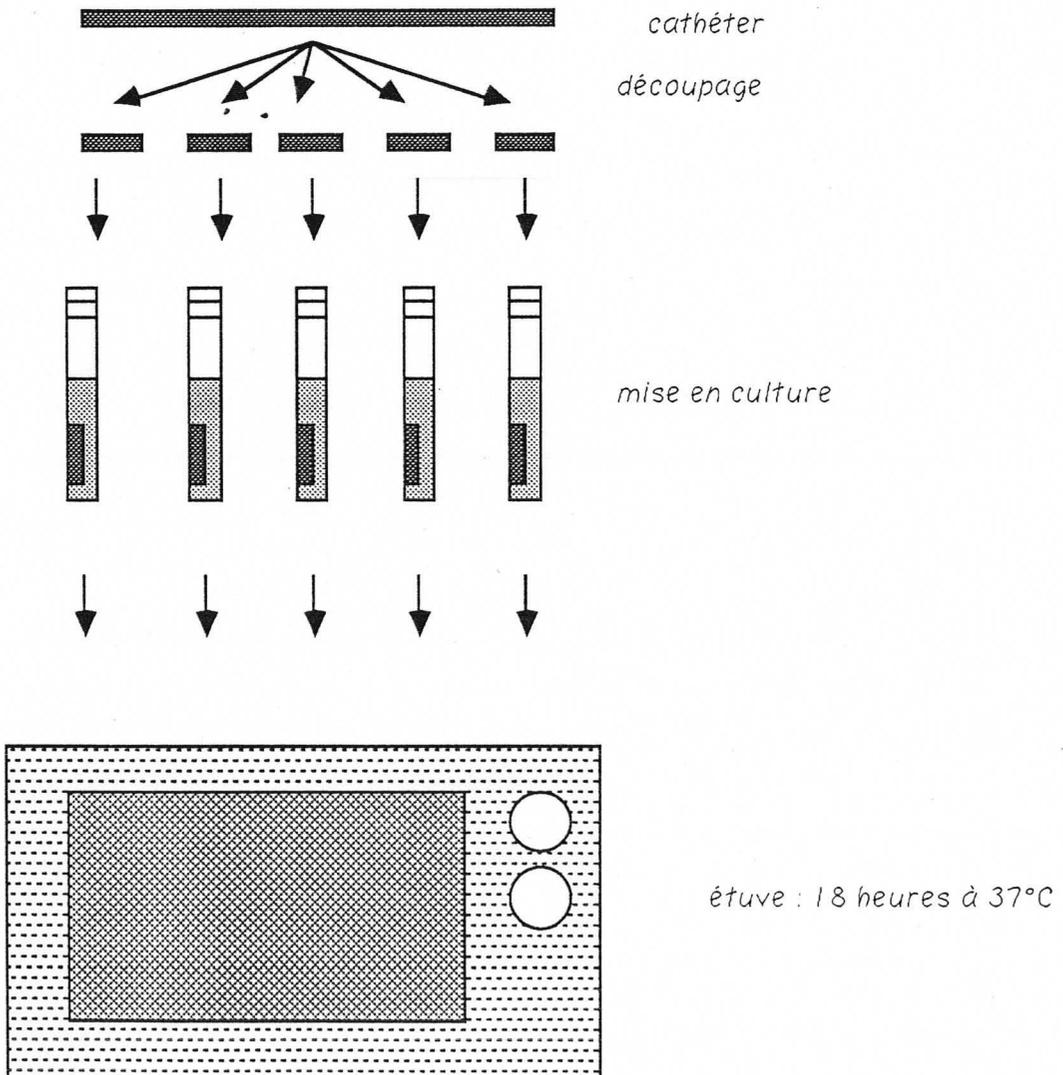
- Mise en évidence de l'adhérence : technique de Maki : chaque segment de cathéter est roulé d'avant en arrière 4 fois, dans une gélose trypticase-soja enrichie de sang de mouton.

- Figure 8 : Protocole d'étude de l'adhérence bactérienne -

1. Préparation de la suspension bactérienne :

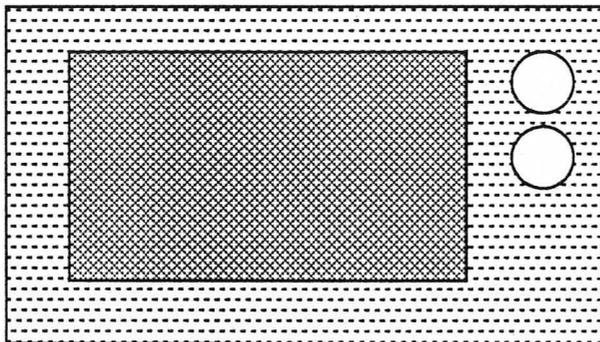
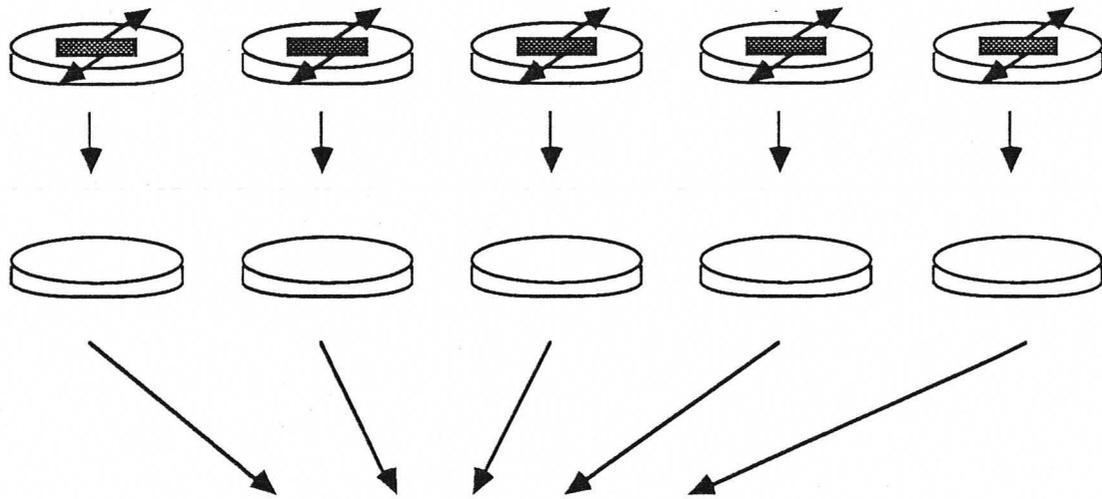


2. Contact cathéter/suspension :



- figure 8 : suite -

3. Mise en évidence de l'adhérence :



étuve : 18 heures à 37°C

4. Comptage des colonies :



La boîte de Pétri est placée à 37°C pendant 18 heures, temps au bout duquel on effectuera un comptage.

La technique peut être améliorée grâce à un décrochage enzymatique préalable par de la trypsine ou de la pronase.

On notera la marque du cathéter étudié (composition) afin de corrélérer éventuellement l'adhérence et le matériau.

Du fait du fort caractère hydrophobe du PE, on pourra s'attendre à une forte adhérence au niveau des cathéters fabriqués dans ce matériau.

Nous pouvons envisager d'autres études : une cinétique bactérienne (retrait du cathéter de la suspension bactérienne au bout de 2, 6, 8 heures...), une microscopie électronique de l'extérieur et de l'intérieur du cathéter...

Mais, le problème de la réutilisation du cathéter de dilatation se situerait plus au niveau de la lumière du cathéter que de sa surface externe.

Il faudrait en effet couper le cathéter dans le sens de la longueur. Or, la gaine métallique l'entourant rend difficile ce travail.

Du fait de l'aspiration de sang par les cardiologues en début d'intervention, et du fait du reflux à l'extrémité distale, le phénomène d'adhérence peut être envisagé au niveau de la lumière (même si le temps de contact est court).

Il serait dans ce cas souhaitable d'étudier l'adhérence au sein du cathéter : le protocole décrit ci-dessus pourrait alors s'appliquer ici; il suffirait d'injecter dans la lumière du cathéter la suspension bactérienne.

Après un temps de contact à définir, il serait possible d'effectuer un examen de la surface interne du cathéter en insérant dans la lumière une aiguille stérile, puis en appliquant la technique de Maki sur cette aiguille.

Nous terminerons en notant que les spores adhérentes sont plus résistantes à l'action des désinfectants que les spores non adhérentes car :

- les microorganismes en suspension dans un liquide ont une aire de contact avec un désinfectant en solution plus grande que les microorganismes qui adhèrent à une surface solide ;
- la diffusion de molécules de désinfectants est plus rapide dans un liquide que dans une couche muqueuse ou une capsule entourant un microorganisme.

Ainsi, en ce qui concerne le nettoyage du cathéter, une simple agitation manuelle (assurant ainsi un décrochage manuel) permettrait probablement d'enlever les microorganismes qui se sont déposés, mais ne pourrait suffire à éliminer ceux qui ont adhéré.

Ajoutons qu'une adhérence pathogène pourrait être bloquée par la présence d'antibiotiques au sein de la matière, mais cela risque de sélectionner des souches résistantes.

4- CONCLUSION

Cette étude bibliographique a montré que l'adhérence bactérienne est un phénomène de grande importance en milieu hospitalier.

Elle est soumise à :

- des facteurs liés au germe contaminant lui-même, notamment les propriétés de surface de la bactérie et la production de slime ;

- des facteurs liés à l'organisme comme la présence de fibrine, de calcium, la concentration en substrats, en antibiotiques... ;
- des facteurs liés au cathéter lui-même : il ressort ainsi que la qualité du support (état, matériau, présence d'additifs...) est déterminante pour l'adhérence bactérienne ;
- enfin, d'autres facteurs tels le lieu d'insertion et la technique de pose semblent intervenir à un certain degré.

Les différentes méthodes d'étude de ce phénomène (techniques de bactériologie, techniques de microscopie) permettent d'évaluer le degré d'adhérence sur les cathéters.

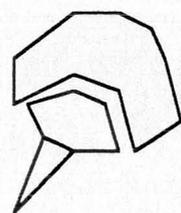
Mais le facteur limitant la fixation bactérienne est la durée du cathétérisme.

Une étude pratique pourrait infirmer ou confirmer l'hypothèse selon laquelle le phénomène d'adhérence bactérienne ne présente pas de problème majeur dans la réutilisation des cathéters de dilatation.

Qu'en est-il de l'adhérence plaquettaire?

Un travail bibliographique et technique sur ce sujet seraient à envisager.

4.3. Pyrogènes



Le terme pyrogène signifie en grec "*engendrer le feu*".

En 1865 ont été observées des réactions fébriles à la suite d'injections parentérales.

En 1875, SANDERSON désigne les substances hyperthermisantes comme étant des pyrogènes.

Du point de vue clinique, la pyrogénicité se déclare lors d'une injection, après un temps de latence, par des frissons, une cyanose, un pouls rapide, une dyspnée, associés à une température supérieure à 40°C, des céphalées et des douleurs lombaires.

Ce tableau clinique peut aboutir à la mort chez des personnes fragilisées.

En 1922, SEIBERT (165) définit les pyrogènes comme étant soit des bactéries mortes intactes ou désintégrées, pathogènes ou non, soit des produits du métabolisme bactérien, c'est-à-dire des endotoxines ou exotoxines.

Dès 1942, le contrôle biologique des pyrogènes est imposé chez le lapin par la Pharmacopée américaine, et en 1949, par la Pharmacopée française.

En 1989, le terme **endotoxine** est adopté en remplacement de pyrogène : on parle désormais de "recherche d'endotoxines" pour tout contrôle d'apyrogénicité du matériel et des solutés injectables.(14)

Nous nous proposons de faire le point sur ces endotoxines, leurs méthodes d'étude et l'application de ces méthodes aux cathéters de dilatation.

1- RAPPELS SUR LES PYROGENES

1.1- Les pyrogènes

De nombreuses substances sont mises en cause dans les phénomènes de pyrogénicité : virus, prostaglandines, protéines, Mycobactéries, algues, stéroïdes, cytostatiques, polynucléaires...

Les "pyrogènes" retrouvés lors d'infections à la suite d'injections, s'avèrent être produits par des bactéries à coloration de Gram négatif, type Escherichia coli, Salmonella, Serratia, Pseudomonas: les termes "pyrogène" et "endotoxine" étaient utilisés indifféremment, mais depuis mars 1989, un texte dicte l'emploi précis du terme "endotoxine".

1.2- Propriétés générales (102)

Les principales propriétés des endotoxines sont les suivantes : la pyrogénicité et la libération des pyrogènes endogènes, le choc et la toxicité létale, une immunogénicité avec production d'anticorps spécifiques, une activation du complément, du facteur Hageman, du plasminogène et des macrophages, une libération et une sensibilisation à l'histamine, une agrégation plaquettaire, l'induction de facteurs stimulant la synthèse de prostaglandines, la formation d'un gel avec le lysat d'amœbocytes de *Limulus*. (68)(80)

1.3- Structure (102)

1.3.1- Structure générale

La composition des "pyrogènes" a été présentée au Symposium de Londres (1975). (139)

D'après LUDERITZ et coll. (139), c'est un complexe protéino-phospho-lipido-polysaccharidique, dont la partie essentielle est la partie lipo-polysaccharidique ou *LPS*, correspondant à l'antigène somatique O des bactéries Gram négatif, et qui est responsable de l'activité endotoxinique.

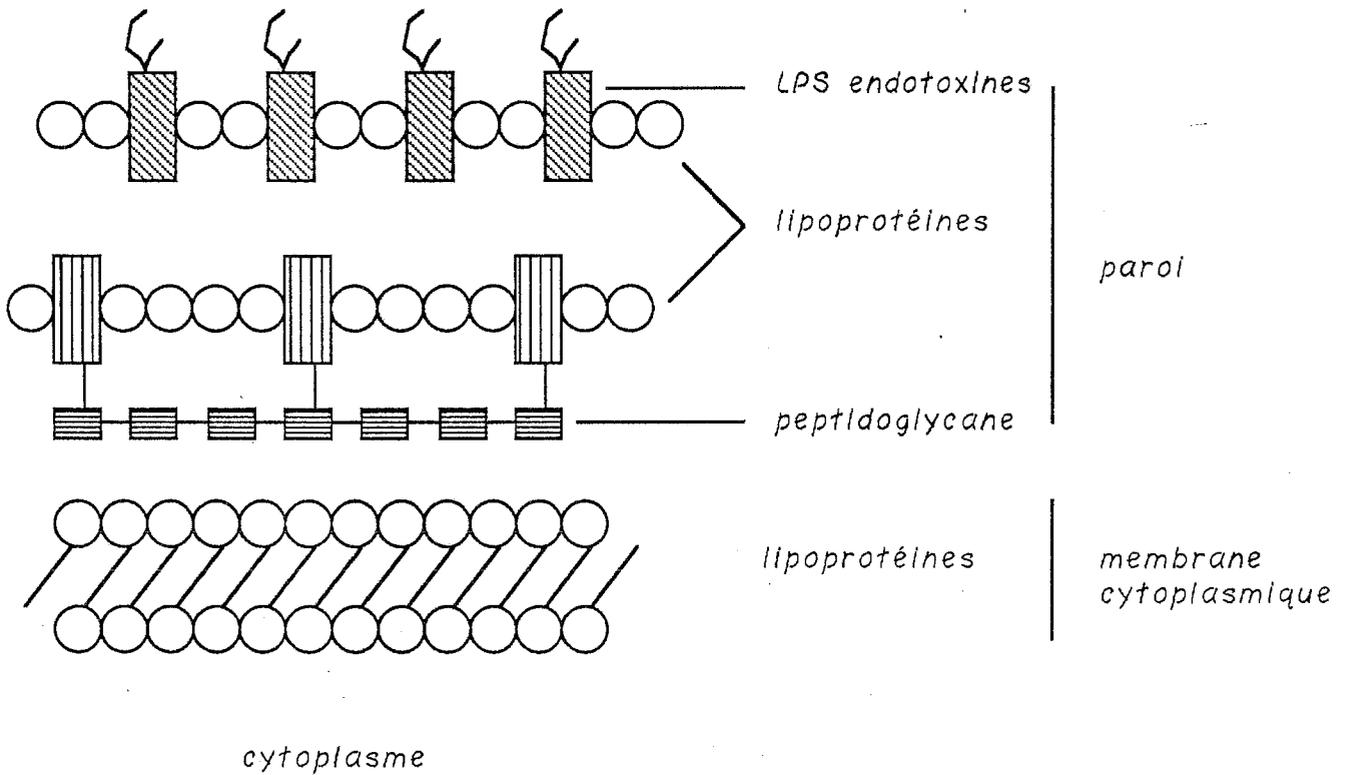
La localisation du LPS à la surface de la membrane bactérienne expliquerait que ces LPS soient accessibles aux anticorps et, plus généralement, aux cellules immunocompétentes qui leur correspondent. (schéma 3)

1.3.2- Structure du LPS

Il est composé d'un polysaccharide qui porte la spécificité antigénique, et du lipide A, étudié par LUDERITZ et coll. (138), qui est la partie biologiquement active.

LUDERITZ et coll. ont montré que le lipide A pouvait être transformé en facteur immunogène, représentant ainsi la partie biologiquement active.

- Schéma 3 : Enveloppes externes des bactéries Gram négatif -



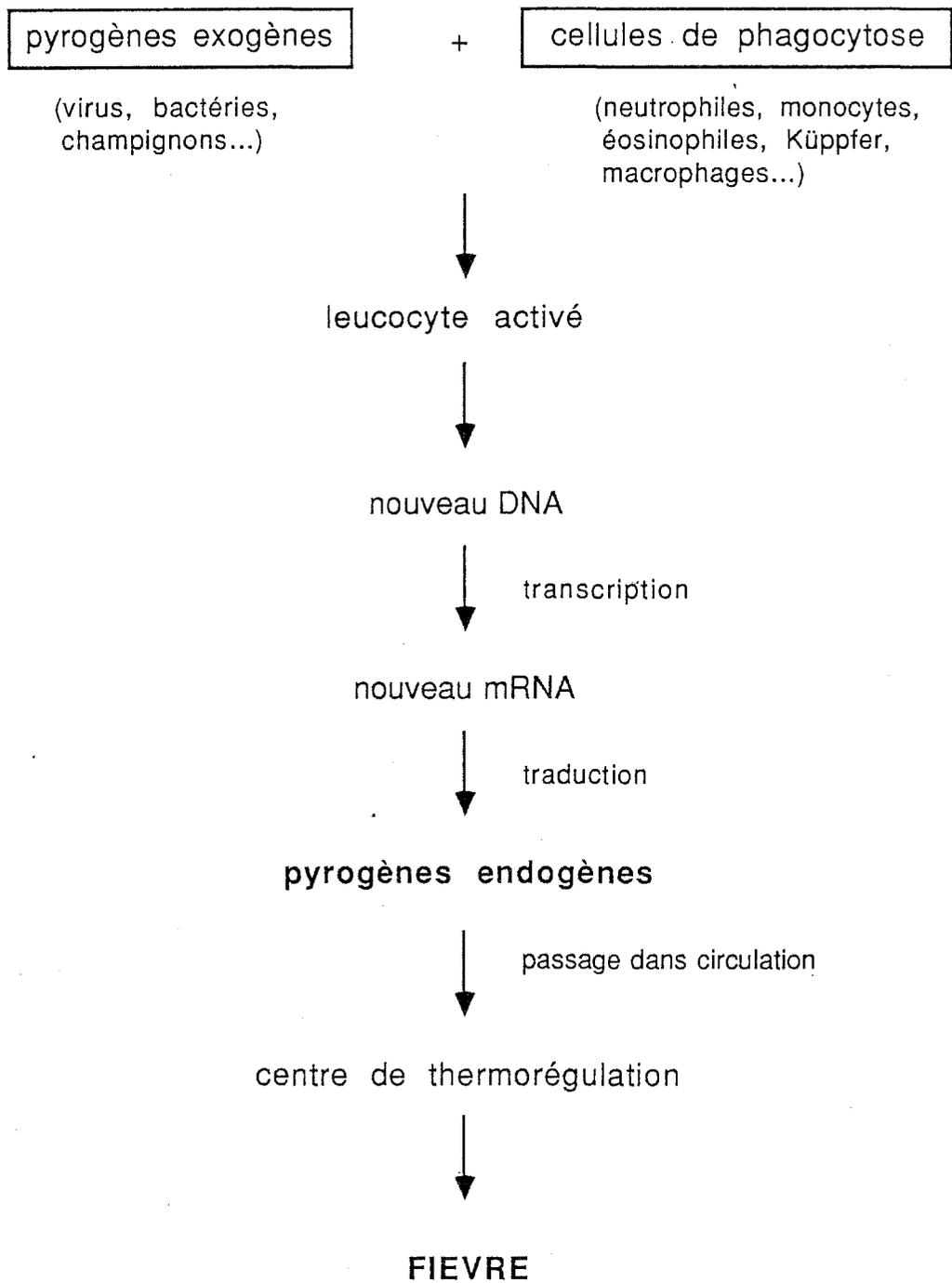
1.4- Mécanisme d'action pour induire la fièvre

Le temps de latence entre l'injection et les premiers signes a fait supposer aux chercheurs que l'endotoxine agissait indirectement en libérant un pyrogène endogène à partir des granulocytes, des monocytes, des macrophages provenant de l'exsudat du péritoine. D'autres cellules sont mises en jeu : cellules de Küppfer, macrophages alvéolaires.

COOPER (63) propose le mécanisme suivant :

l'interaction des pyrogènes exogènes (endotoxines) avec des cellules du système réticulo-endothélial, entraîne la production de pyrogènes endogènes qui agissent ensuite sur l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur en induisant le stimulus requis pour élever la température corporelle.

DINARELLO (78) schématise ainsi le mécanisme d'action des endotoxines (*schéma suivant*):



- Mécanisme d'action des endotoxines -
d'après DINARELLO (74)

Le pyrogène endogène induirait la synthèse et la libération de prostaglandines E (les **PGE 2**) qui, en retour, agiraient sur les cellules du cerveau pour initier la réponse fébrile.

2- METHODES D'ETUDE DES ENDOTOXINES

La pyrogénicité est un indicateur de la présence d'endotoxines ; c'est un effet mesurable de cette endotoxine. L'élévation de température a été utilisée historiquement comme un signe de l'infection ou de l'inflammation.

Différents tests de détection ont été mis au point.

2.1- Méthodes de détection in vivo (131)

2.1.1- Méthode officielle

Elle est inscrite à la Pharmacopée française Xème édition.(159)

2.1.1.1- *Principe*

Ce test est basé sur la mesure de l'élévation de la température rectale chez le lapin après injection de pyrogènes bactériens.

L'essai est effectué sur 3 lapins et selon les résultats, peut être répété jusqu'à concurrence de 4 groupes (12 lapins au total).

L'essai est déclaré satisfaisant si la somme des élévations de température des 3 lapins ne dépasse pas 1°15 C.

Il est refusé si elle est supérieure à 2°65 C.

Un second lot de 3 lapins doit être utilisé si la somme des élévations de température est comprise entre 1°15 et 2°65.

2.1.1.2- Choix des lapins

Ce sont des lapins néo-zélandais ou fauves de Bourgogne, mâles ou femelles, pesant au moins 1,5 kilogrammes, nourris par un régime alimentaire approprié.

2.1.1.3- Détermination de la température

Elle se fait soit par thermomètre, soit par un dispositif électrique, mais celui-ci est délicat à manier et surtout coûteux.

La prise de température ne doit pas prendre plus de 2 minutes, car une immobilisation prolongée peut entraîner une hypothermie.

2.1.1.4- Conduite de l'essai

Un essai préliminaire est effectué 1 à 3 jours avant le test, avec un soluté isotonique de NaCl, pour tester l'hyperactivité du lapin. On fait une mesure de la température initiale 40 minutes avant l'injection, et une prise de température à 30 min d'intervalle : on détermine la moyenne des 2 valeurs.

Si la différence de température entre les 2 lectures est de $+0,2^{\circ}\text{C}$, on exclut les lapins.

L'injection se fait dans la veine marginale de l'oreille. Elle sera lente mais ne durera pas plus de 4 mn.

La quantité à injecter est supérieure à 0,5 ml et inférieure à 10 ml/kg. Le produit injecté doit être à 38°C .

La mesure de la température concernant l'essai se fait à intervalles réguliers de 30 mn à partir de 90 mn avant l'injection et pendant 3 heures après l'injection.

On ne tiendra compte que de la température maximale trouvée dans les 3 heures qui suivent l'injection.

Il faut noter qu'une réponse positive peut être due à d'autres facteurs que la présence d'endotoxines.

2.1.1.5- Discussion

2.1.1.5.1- Les lapins

Il faut 3 semaines d'"acclimatation" des animaux. Ils doivent peser au moins 1,5 kg. Ainsi, on ne peut utiliser des lapins adultes de race naine. Les lapins ne sont pas vaccinés : il faut prendre des mesures prophylactiques pour éviter des épidémies.

2.1.1.5.2- Le matériel

Les sondes doivent être vérifiées avec un thermomètre-étalon. Sont exclues toutes prises de température par contact avec la peau ou par captage du rayonnement thermique sans contact avec l'animal.

2.1.1.5.3- L'essai préliminaire

Il n'existe pas de soluté pyrogène de référence.

L'étalon international est la Shigella (1958) mais est inactivé par le soluté physiologique (153).

2.1.1.6- Limites du test (91)

On travaille sur un petit nombre d'animaux : la valeur statistique est-elle parlante du point de vue biologique?

L'absence d'étalon nécessiterait de tester les lapins avant de les utiliser.

Le personnel qui manipule doit être expérimenté.

On doit travailler à température et degré hygrométrique constants.

Le lapin est un animal fragile, craintif, sujet à des coccidioses ou à la gale : il faut des cages adaptées.

Il est plus sensible que l'homme aux réactions pyrogènes quand il s'agit de faibles élévations thermiques, mais moins sensible quand le niveau des pyrogènes est élevé.

Les pyrogènes sont immunisants : les animaux deviennent résistants après des injections répétées.

Le test coûte environ 300 à 400 frs.

2.1.1.7- Valeur du test

Le test sur lapins rend compte du niveau de propreté de la préparation.

Il tient compte de tous les alea et impondérables de fabrication.

Un certain nombre d'autres tests représentent une alternative à celui-ci.

2.1.2- Test à l'épinéphrine (in 131)

L'épinéphrine produit des nécroses hémorragiques quand elle est injectée dans la peau de l'abdomen du lapin, 4 heures après l'injection intraveineuse d'endotoxines. Il n'y a pas de nécrose chez les lapins non traités par l'endotoxine.

L'épinéphrine potentialise donc l'action de l'endotoxine.

Mais ce test nécessite l'utilisation de beaucoup d'animaux.

2.1.3- Mortalité de l'embryon de poulet (in 131)

Ce test est basé sur la sensibilité accrue des embryons aux endotoxines.

Mais il nécessite des embryons, certaines conditions d'incubation, des observations fréquentes.

2.2- Méthodes de détection in vitro (in 131)

2.2.1- Numération leucocytaire

Elle est de 13000 globules blancs (GB)/mm³ sur des lapins placés dans des conditions données.

La présence d'endotoxines est signalée par la diminution des GB: 4000, puis 4 heures après l'injection, une hyperleucocytose accompagnée d'une fièvre.

2.2.2- Hyperleucocytose du lapin

Des formes jeunes cellulaires apparaissent sur des animaux traités par les endotoxines (même si la fièvre est enrayée par un antipyrétique).

Cet essai est intéressant pour l'étude d'un médicament antipyrétique.

2.2.3- Le test NBT

ou NitroBleu de Tétrazolium.

La culture de granulocytes humains en présence d'endotoxines et de NBT permet la formation de granulations bleues.

On effectue un comptage au microscope.

2.2.4- Le test bactériologique

La solution stérilisée est mise en culture et passée sur une membrane filtrante : on effectue un comptage des colonies.

Mais il faut un laboratoire de bactériologie, des techniciens et 48 h d'incubation.

2.2.5- Le test Limulus ou LAL (7)(102)

2.2.5.1- *Principe* (102)

LEVIN et BANG (135) ont montré que le taux de gélification du lysat d'amœbocytes (cellules de l'hémolymphe du Limulus - crabe dit "fer à cheval"), était proportionnel à la concentration d'endotoxines ajoutée au lysat.

Ils ont suggéré que cette réaction soit utilisée comme un essai pour le dépistage d'endotoxines.

2.2.5.2- *Historique* (7)(102)

2.2.5.2.1- *Le Limulus*

En 1885, W.H. HOWELL décrit la gélification du "sang" du Limulus.

LOEB reprit, au début du siècle, les travaux de HOWELL (137). Ainsi, LOEB, ALSBERG et CLARK (6) observèrent la coagulation de l'hémolymphe d'un invertébré marin.

Cet animal s'appelle le *Limulus polyphemus* ; il se trouve dans le golfe du Maine et du Mexique.

Il s'agit d'un arthropode, de couleur vert-olive, mesurant à l'âge adulte environ 60 cm, et pouvant atteindre plusieurs kilos. (*figure 9*)

Sa dénomination commune est "horse shoe crab" (crabe fer à cheval).

Des ancêtres communs, tels les tribolites, l'euryptéride ou scorpion de mer géant, ont été retrouvés par les paléontologistes, qui les ont datés à l'ère cambrienne, c'est-à-dire il y a 500 millions d'années.

2.2.5.2.2- Découverte du principe

Dans les années 50, BANG (21) découvre l'agent responsable de la gélification du sang du *Limulus*, et met en évidence l'effet toxique de bactéries marines sur le sang du crabe.

Il reproduit cet effet toxique en 1956, en injectant des endotoxines de bactéries marines : il se produit une coagulation intravasculaire mortelle, et l'effet se situe au niveau des amœbocytes.

Il fut très vite évident que la plupart sinon tous les accidents pyrogènes relatifs à des traitements intraveineux et à beaucoup de maladies bactériennes, étaient dûs aux endotoxines.

- figure 9 : *Limulus polyphemus* -



La présence nécessaire des amoebocytes pour la gélification fut prouvée par BANG et LEVIN en 1964.

Les amoebocytes seraient vecteurs d'un polypeptide, le "coagulogène", qui peut se polymériser sous la forme finale d'un gel irréversible.

L'importance du rôle des cations (Ca^{++}) sera noté en 1979 (171).

2.2.5.2.3- *L'endotoxine (120)*

Elle se présente comme une composante structurelle de la membrane cellulaire d'un vaste groupe de bactéries dites à réaction de Gram négatif (G-).

Quand les bactéries se développent, elles diffusent constamment des endotoxines.

Quand elles meurent, des quantités supérieures sont libérées dans l'eau d'où la contamination possible des solutions pharmaceutiques.

2.2.5.3- *Test et préparation (102)*

Le test LAL (ou *Limulus Amoebocyte Lysat test*) a été préparé dès 1971.

Actuellement, de nombreux laboratoires fournissent ce test ou une de ses variantes.

Généralement, le lysat est préparé comme suit :

- saignée d'un *Limulus* mature, en bonne santé, par ponction au coeur ;
- concentration et lavage des amœbocytes ;
- lyse des cellules par effets osmotiques ;
- séparation du réactif liquide, des débris cellulaires ;
- mise sous forme de lyophilisat pour plus de stabilité.

2.2.5.4- Mécanisme d'action du test (102)

La température n'est pas usuellement un effet dangereux de l'endotoxine.

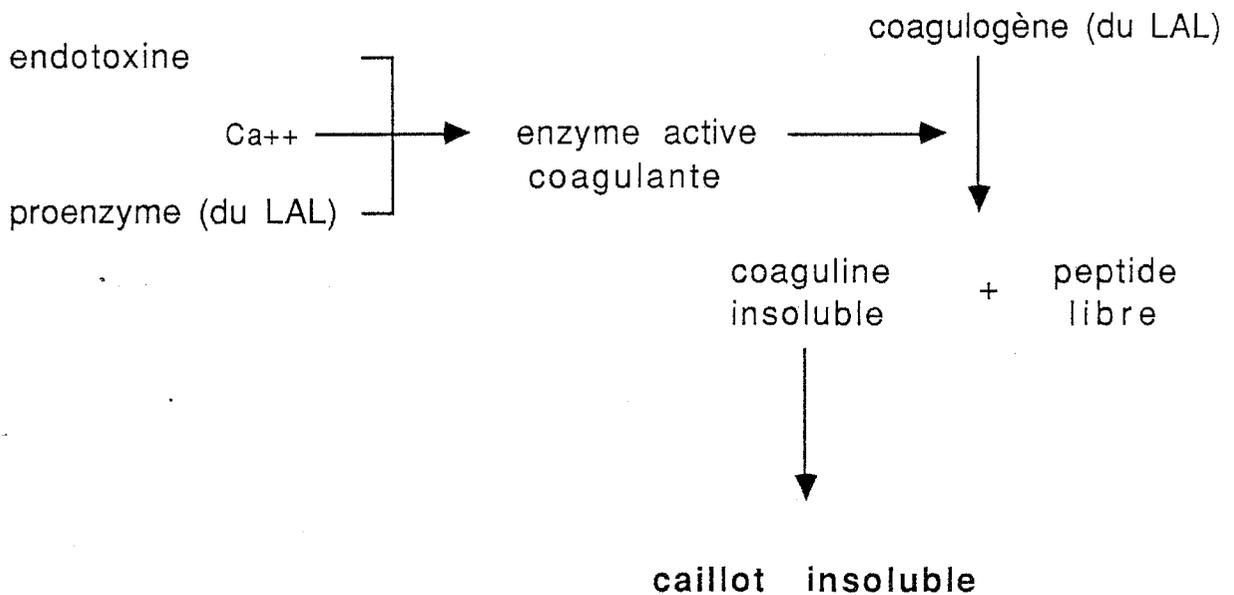
Il est possible que le LAL mesure une fonction plus importante de cette endotoxine : sa capacité à activer des systèmes enzymatiques variés ; ce qui peut produire chez l'homme des effets physiopathologiques et causer la mort.

Une détermination de l'endotoxine basée sur un LAL positif peut être d'une importance plus grande que le fait d'être pyrogénique.

Ainsi, la formation d'un gel avec le LAL peut généralement être considérée comme une réaction de coagulation enzymatique montrant des similitudes avec la coagulation chez les animaux supérieurs (179).

(schéma 4)

- Schéma 4 : Processus de coagulation du lysat
d'amœbocytes de *Limulus* -
d'après YOUNG et coll. (1979)



On note l'intervention des cations bivalents (Ca^{++} mais aussi Mn^{++} ou Mg^{++}) pour l'activation (de même que lors des phénomènes d'hémostase chez l'homme).

Le proenzyme du LAL peut être activé en présence d'endotoxine (ou d'une préparation de lipide A) et de Ca^{++} .

L'enzyme active coagulante produite appartient au groupe des sérines-estérases et est similaire à la thrombine ou à la trypsine.

Quand l'enzyme active coagulante agit sur le coagulogène, il y a libération d'un peptide C soluble et d'une coaguline insoluble qui se polymérise pour former un caillot.

2.2.5.5- Problèmes posés par le LAL

2.2.5.5.1- Choisir une méthode (27)(102)(119)

Une des difficultés pour intégrer le test LAL dans un programme de contrôle de qualité, est de décider quelle méthode LAL utiliser.

Il existe actuellement 4 méthodes de base :

- . la gélification
- . la turbidimétrie (spectrophotométrie)
- . la colorimétrie (dosage des protéines)
- . la méthode chromogénique.

Ce sont les seules actuellement agréées par la Food and Drugs Administration (ou FDA) aux USA.

D'autres méthodes ont été décrites : néphélométrie (turbidimétrie), méthode sur lame (variantes de la gélification), cinétique (turbidimétrie), des microméthodes de gélification (151), les radioisotopes (coagulogène marqué à l'iode 125), les méthodes immunologiques.

La méthode de gélification du LAL a été adoptée par la Commission Européenne de la Pharmacopée en tant qu'essai LAL des endotoxines (62).

2.2.5.5.2- *Standardisation et validation*
(102)(120)(126)

Le test LAL mesure une activité endotoxinique et non une quantité pondérale d'endotoxine.

Seule l'endotoxine de référence doit être exprimée en unité d'activité. L'endotoxine de contrôle ne doit être exprimée qu'en unité pondérale.

La standardisation $CSÉ/RSE$ c'est-à-dire Standard de Contrôle par rapport à Endotoxine de Référence, va donc permettre de connaître dans les conditions du laboratoire et avec un lot de lysat donné, le ratio de conversion *unité d'activité/unité de poids*.

- *Les standards d'endotoxines* (120)(122)

Le lysat est sensible à une grande variété d'endotoxines (135).

Ainsi, la réactivité des différentes endotoxines par rapport au LAL a été comparée.

Actuellement, il existe 4 standards d'endotoxines principaux utilisés avec le LAL :

- . E. coli 055:B5
- . E. coli 0113:H10:K
- . Shigella dysenteriae
- . Salmonella abortus equi.

L'inconvénient de la disponibilité de tous ces standards est qu'il est pratiquement impossible de comparer les résultats de laboratoires utilisant des standards différents.

Tous les standards cités varient en potentiel comparés au LAL : ce serait à cause des conditions de culture des bactéries, des procédures d'extraction, du degré de pureté de la préparation.

Ils varient non seulement selon leur type (à cause des différences chimiques de la molécule de LPS), mais aussi selon les lots, notamment à cause du manque de précision dans les contrôles des conditions de stockage, d'humidité, des additifs...

Du fait de cette variabilité, la meilleure solution serait de rendre immédiatement disponible un standard d'endotoxines très stable, assez puissant et très uniforme d'un flacon à l'autre.

Ainsi, tous les laboratoires pourraient comparer leur propre standard d'endotoxines (nommé Standard de Contrôle d'Endotoxine ou *CSÉ*) avec l'endotoxine de référence (ou *RSÉ*), et pourraient comparer leurs résultats en utilisant des unités relatives.

La FDA s'est orientée dans cette direction.

L'Organisation Mondiale de la Santé a adopté un étalon international d'endotoxines, et défini l'Unité Internationale d'Endotoxine : elle est définie comme l'activité de 100 pg d'étalon EC-5 * (62).

* : EC pour *E. coli* 0113:H10:K (standard de la FDA), et 5 pour le numéro du lot.

- *Référence, LAL (120)(121)(122)*

La question des différents standards d'endotoxines examinée, étudions celle de la variabilité entre les préparations de LAL.

Cela pose un réel problème car les réactivités relatives des lots seuls de LAL avec les différents standards d'endotoxines, ne sont pas tout à fait uniformes :

ainsi, 2 lots de LAL ayant le même étiquetage basé sur EC-5, ne peuvent pas tout le temps donner des résultats semblables quand ils sont expérimentés avec un standard autre que EC-5.

Une comparaison de RSE à CSE s'est donc avérée nécessaire.

Un certificat de comparaison de RSE/CSE est donné pour tous les lots de LAL.

Il faut bien noter que toute combinaison RSE/CSE est spécifique du lot LAL.

On obtient ainsi un taux de conversion (fourni pour chaque coffret) : l'étalon RSE est donné en EU/ml, et les contrôles CSE en ng/ml,

d'où un ratio RSE/CSE en EU/ng.

- Variabilité acceptable (122)

Une variabilité du simple au double est l'erreur acceptable avec la méthodologie d'une coagulation en gel.

Il faut aussi noter qu'une fois le lot validé, la valeur portée sur l'étiquette est celle qu'on utilise pour tous les essais et tests quantitatifs exécutés avec ce LAL.

En ce qui concerne la méthode chromogénique, l'affirmation du fabricant est l'erreur acceptable.

Mais cela nécessite une technique expérimentale parfaite.

2.2.5.5.3- Tests préparatoires (123)

Une fois la méthode validée, il est nécessaire d'effectuer certains tests.

Il faut tout d'abord décider de la sensibilité qu'on choisit. Puis on valide cette sensibilité.

Reste à mettre en oeuvre le test d'inhibition/activation qui permet d'écarter la présence d'inhibiteurs ou d'activateurs dans le produit à tester.

Le test préliminaire d'inhibition (ou *TPI*) permettra de déterminer la concentration du produit à utiliser.

- Validation de la sensibilité

La méthodologie est décrite dans un "LAL-Update" du Laboratoire Amilabo.

La sensibilité déterminée ne doit pas être différente de plus ou moins une dilution au demi de la sensibilité annoncée (c'est-à-dire dans des limites de $0,5 \lambda$ à 2λ , où λ est la sensibilité annoncée).

Tous les résultats (points finaux) sont exprimés en EU/ml, et la sensibilité déterminée est la moyenne des résultats expérimentaux.

Une formule assez complexe permet de calculer la déviation standard (ou *SD*). En fonction du résultat, il sera peut-être nécessaire de refaire des séries de tests.

- *Test d'inhibition/activation* (123)(124)

De même, la méthodologie est décrite dans un LAL-Update de Amilabo.

En général, la procédure pour démontrer l'absence d'inhibition et d'activation consiste en une comparaison de la détermination d'une endotoxine standard dans de l'eau apyrogène, avec la détermination de cette endotoxine standard dans le produit.

Si les résultats de cette comparaison sont identiques, le produit "a subi avec succès" le test.

Mais pour obtenir de bonnes conditions de travail, il est recommandé de pratiquer auparavant un test préliminaire d'inhibition (ou *TPI*).

Ce dernier ne remplace pas le test d'inhibition/activation, mais comme l'activation est plus rarement rencontrée, le TPI permet de déterminer rapidement la concentration du produit à utiliser pour ce test.

Ainsi, la concentration n'inhibant pas la réaction, le test d'inhibition/activation peut être conduit.

Le test préliminaire d'inhibition

Le niveau d'inhibition d'un échantillon sur le test LAL est facilement déterminable en comparant une série de dilutions de l'échantillon auxquelles on a ajouté de l'endotoxine, avec une série de dilutions de l'échantillon sans ajout d'endotoxine.

Procédure du test d'inhibition/activation

Il est essentiel de noter que le pH du mélange LAL-échantillon doit être compris entre 6,0 et 7,5.

Si ce n'est pas le cas, on utilisera de l'acide ou de la soude apyrogène, ou un tampon approprié.

Puis, on s'attachera à calculer la Dilution Maximum Valide (ou *MVD*).

Le calcul de la *MVD* détermine la plus grande dilution que l'on peut pratiquer sur une solution qui donnera un test LAL positif si une quantité pyrogénique d'endotoxines est présente dans la solution non diluée : c'est la dilution maximale au-delà de laquelle on ne peut aller.

On calcule une valeur intermédiaire, la Concentration Maximale Valide (ou *MVC*).

On a :

$$MVC = \frac{\lambda \cdot dose}{K}$$

où λ = sensibilité du LAL en EU/ml
 K = limite de tolérance en EU/kg

Ainsi :

$$MVD = \frac{\text{concentration du produit}}{MVC}$$

On obtient un entier qui est un facteur de dilution.

exemple : $MVD = 10$ indique qu'une dilution au 1/10^{ème} est autorisée.

nb : le seul paramètre pouvant varier est la sensibilité λ .

2.2.5.5.4- Inhibiteurs et activateurs (102)(124)

Les plus courants sont les inhibiteurs.

On trouve :

- . le pH du mélange produit-LAL (pas que du produit) : le pH optimum est de 6,5 à 7,5 ; si pH < 5,4 ou si pH > 9, il n'y a aucune réaction visible ;
- . les sels : l'absence de cations bivalents tels le Ca⁺⁺ affecte la réactivité ;
- . l'alcool et les solvants organiques, ce qui oblige à éviter toute désinfection du goulot du flacon avec de l'alcool ;
- . le silicone ;
- . les chélatants ;
- . les inhibiteurs de sérines-estérases ;
- . les détergents, car les tensioactifs qu'ils contiennent bloquent l'endotoxine ;
- . certains produits de contraste iodé ;
- . certains antibiotiques...

Ainsi, avant d'effectuer l'essai du LAL, la Commission de la Pharmacopée européenne demande de vérifier : l'absence de facteurs d'interférences, la sensibilité du lysat, et que le matériel utilisé n'absorbe pas les endotoxines (62).

2.2.5.5.5- Problèmes liés aux plastiques (125)

Du fait de leur thermoformation à haute température (ce qui détruit facilement les endotoxines), ils devraient logiquement être exempts d'endotoxines.

Mais la manipulation de ces plastiques est souvent excessive et se fait dans des conditions mal contrôlées avant emballage et stérilisation finale. Cela entraîne un risque potentiel de contamination du matériau par l'endotoxine.

Signalons qu'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou à la chaleur humide sous pression ne détruit pas l'endotoxine. (125)

Les plastiques les plus couramment rencontrés dans l'industrie pharmaceutique sont le polypropylène, le polystyrène, le polyéthylène et le polychlorure de vinyle.

Un certain nombre de problèmes peuvent exister avec ces plastiques (et d'autres) dans l'application du test LAL ou lors d'extraction de l'endotoxine des articles médico-chirurgicaux.

- Le dosage des articles médico-chirurgicaux

Deux tests sont préconisés :

- . la démonstration de la sensibilité du LAL
- . la démonstration de l'absence d'inhibition ou d'activation sur l'article à tester.

A l'heure actuelle, aucune information sur la manière de désorber l'endotoxine de la surface des matériaux n'est disponible.

La difficulté à recouvrer cette endotoxine et l'absence d'incidents pyrogéniques liés à l'utilisation de matériel à usage unique, ont conduit Amilabo à penser que l'endotoxine absorbée non recouvrable (en suivant les recommandations du "Guideline") des articles en plastique, stériles et propres, n'est pas un risque pour la santé. (125)

Plus importante est la présence d'inhibiteurs du test LAL dans les éluats : on ne connaît pas précisément la nature chimique de ces inhibiteurs.

Il a été suggéré que les plastifiants inhibaient le test.

- *Résumé*

Des études sont actuellement en cours sur les comportements de plastiques provenant de fabricants ou de lots différents d'un même fabricant, vis-à-vis du test.

Mais il faut rester vigilant, et pratiquer avant tout test LAL sur les plastiques, un test d'inhibition/activation.

2.2.5.6- Précautions particulières à prendre (131)

L'eau pour préparation injectable (ou eau ppi), solvant du lysat, doit être d'une qualité exceptionnelle.

Les réactifs doivent être agités, mais il est recommandé de "ne pas agiter vigoureusement, éviter la formation de mousse du lysat" (le réactif LAL est un mélange de protéines ; or, les protéines sont dénaturées par une agitation trop forte ; le blanc d'oeuf en est un exemple significatif).

Il faut éviter toute vibration une fois les réactifs reconstitués et durant l'incubation des tubes.

Le matériel ne doit pas contenir de détergents. Il faut valider sa méthode avec du matériel testé (cf chapitre précédent) : attention à la qualité des tubes utilisés pour le dosage.

Enfin, la manipulation doit être parfaitement aseptique.

2.2.5.7- Faux positifs et faux négatifs (121)(131)

La contamination de la verrerie et des solutions témoins, une mauvaise manipulation à la lecture (cassure du gel qui ne se reforme plus), une mauvaise préparation des témoins de contrôle, peuvent être à l'origine d'erreurs d'interprétation.

Mais il faut savoir que les résultats faux négatifs sont facilement mis en évidence et maîtrisés par l'usage des tests d'inhibition.

Par contre, le concept de faux positifs peut être facilement confondu avec un phénomène d'activation.

2.2.5.8- *Qualités du LAL (93)*

2.2.5.8.1- *Sensibilité*

C'est la capacité d'un test à donner des réactions positives en présence du matériel que l'on teste.

Elle est 15 à 20 fois supérieure à celle de l'essai sur lapins. Le LAL détecte 5.10^{-5} ng/ml d'endotoxine.

2.2.5.8.2- *Spécificité*

C'est la capacité d'un test à donner des réactions positives uniquement avec le matériel testé.

Ce test détecte surtout les bactéries Gram -, et très peu les bactéries Gram +.

2.2.5.8.3- *Reproductibilité*

Elle a été confirmée par des essais effectués en parallèle entre le LAL et le test sur lapins, sur différents produits.

2.2.5.8.4- *Stabilité*

Lyophilisé, il est stable pendant 1 an.

Mais cela commence à poser problème quand il est reconstitué.

2.2.5.8.5- Rapidité et facilité d'emploi

Concernant la technique même du test LAL, elles ne sont plus à prouver.

Il n'en est pas de même pour la validation du procédé.

2.2.5.9- Applications du LAL (93)(102)(131)

2.2.5.9.1- Applications au contrôle industriel

Ce test est utilisé pour le contrôle :

- des solutés massifs, bien que l'essai sur lapins reste la méthode officielle ;
- des produits de contraste : une ultrafiltration peut lever l'inhibition de ces produits sur le test ;
- des produits biologiques et dérivés du sang ;
- des matières premières et de l'eau ppi ;
- des solutés pour hémodialyse ;
- des produits radioactifs injectables : le LAL est de manipulation plus rapide, d'où l'avantage de pouvoir contrôler des radioéléments de période courte, de limiter les problèmes d'irradiation.

2.2.5.9.2- *Autres applications (in 131)*

Elles sont nombreuses :

contrôle des vaccins viraux, étalonnage des vaccins microbiens, contrôle de pureté des milieux de culture cellulaire, contrôle des solutés en nutrition parentérale, recherche d'endotoxines des infections à Gram - au niveau du LCR, diagnostic différentiel des méningites purulentes, contrôle de la verrerie...

2.3- Comparaison entre le LAL et l'essai sur lapins (27)(102)

FUSSELIER et LAGODSKY (93) ont comparé ces tests en mentionnant leurs avantages et inconvénients. (*tableau 4*)

3- ELIMINATION DES ENDOTOXINES (125)(131)

Il est plus facile de préparer des solutés apyrogènes que d'éliminer des pyrogènes d'un produit fini.

3.1- Adsorption sur charbon actif

Il retient les pyrogènes. On effectue ensuite une filtration et on élimine la substance adsorbante.

- Tableau 4 : Comparaison test sur lapins/test LAL -
d'après FUSSELIER et LAGODSKY (93)

TEST SUR LAPINS	TEST LAL
INCONVÉNIENTS	
<ul style="list-style-type: none"> . sensibilité variable fonction des jours et des saisons. . variation des températures de base des lapins. . test long et onéreux. . certains produits ne sont pas acceptés ou donnent des réactions non interprétables. . possibilité de sensibilisations et de chocs. . résistance vis-à-vis de certaines endotoxines. . maintenance très importante en matériel et personnel. 	<ul style="list-style-type: none"> . détection principalement des endotoxines de germes Gram -. . ne permet pas de se faire une idée sur la toxicité des produits. . il existe des inhibiteurs du test. . pas encore reconnu en France.
AVANTAGES	
<ul style="list-style-type: none"> . test <i>in vivo</i>, correspondant au moins en lère approche, à un test de toxicité aigüe. . sensibilité du lapin voisine de celle de l'homme. . détecte des substances hyperthermisantes qui pourraient ne pas être des endotoxines. . seul procédé officiel en France. 	<ul style="list-style-type: none"> . test <i>in vitro</i>. . sensibilité, rapidité. . facilité d'emploi. . détection des endotoxines dans des préparations hyperthermisantes. . volume de produit utilisé, faible . besoin limité en place, matériel, personnel. . coût environ 3 fois moins important que le test <i>in vivo</i>.

Mais, cette technique présente l'inconvénient de retenir les principes actifs.

3.2- Traitement par les oxydants

On peut utiliser l'eau oxygénée ou les hypochlorites pour dépyrogéner les solutions de sels minéraux.

3.3- Autres méthodes (in 131)

Elles sont relativement nombreuses : filtration sur amiante (mais s'est révélée cancérigène), ultrafiltration, résines échangeuses d'ions, chromatographie, chauffage en milieu acide ou alcalin, électrosmose, conservation prolongée, chaleur sèche.

4- DISCUSSION

Les cathéters de dilatation, comme tout matériel à usage unique, sont présentés en emballage "à usage unique, apyrogène, ne devant pas être restérilisé".

La réutilisation, envisagée pour des raisons économiques, nécessite de présenter un matériel prêt à l'emploi, dans des conditions similaires.

L'apyrogénicité est donc un facteur à évaluer.

L'étude bibliographique montre la diversité des méthodes de détection des endotoxines.

Les 2 méthodes les plus courantes restent l'essai sur lapins, seule méthode officielle en France, et le test LAL.

Le test LAL se révèle être plus facile et plus rapide à effectuer au niveau de la technique proprement dite, de sensibilité, reproductibilité, fiabilité et stabilité meilleures, nécessitant une maintenance nettement moins lourde, moins chère... que l'essai sur lapins.

Mais ces nombreux avantages sont couverts par la difficulté de mise au point du protocole : la variabilité des standards d'endotoxines, celle des préparations de LAL, la nécessité d'effectuer un certain nombre de tests préalables, de les valider, rendent la mise en oeuvre de ce test relativement complexe.

De plus, il est apparu que de nombreux facteurs risquaient d'interférer à tout moment avec le test : la présence d'inhibiteurs, parfois d'activateurs, l'adsorption des endotoxines sur les plastiques...

Ainsi, les conditions de manipulation influent sur le résultat de l'essai : après avoir standardisé et validé le protocole au sein du laboratoire, il est absolument nécessaire que les conditions opératoires ne varient pas : le moindre changement de matériel, de lieu, de température, de manipulateur... oblige à refaire une standardisation et une validation de son protocole.

Nous avons noté, dans la liste d'inhibiteurs éventuels du test, la présence des détergents : or le nettoyage des cathéters passe obligatoirement par l'utilisation de ces détergents.

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène, faisant suite au nettoyage, ne résout pas le problème puisqu'elle ne détruit pas l'endotoxine.

Quant à l'adsorption sur le matériau, elle pose un réel problème, d'autant plus que l'on se place ici dans le cadre d'une réutilisation : on ne connaît pas le degré de contamination initiale du matériel.

De plus, un certain nombre d'auteurs affirment que ce test est inopérant pour déceler des pyrogènes d'origine autre qu'endotoxinique. Bien que la grande majorité des réactions pyrogènes soit imputable à des contaminations bactériennes, on ne peut négliger les autres origines.

D'ailleurs, leur possibilité d'existence est corroborée par quelques résultats positifs chez le lapin et négatifs par le LAL.

Une détection des endotoxines par le LAL sur les cathéters de dilatation paraît ainsi relativement difficile à mettre en place.

Il faudrait avant tout s'intéresser à éliminer le problème des détergents et celui de l'adsorption sur les plastiques. Il apparaît, à ce niveau, qu'un rinçage du cathéter avec du lauryl sulfate de sodium, pourrait "décrocher" les endotoxines du plastique.

L'équipe de l'unité INSERM 37 de Lyon, dirigée par Rosy ELOY, s'attache à l'heure actuelle à mettre au point ce test afin de rechercher les endotoxines au niveau des cathéters de dilatation.

Face aux difficultés de standardisation du LAL, il serait possible d'envisager une recherche des endotoxines par l'essai sur lapins : ce test présente, en effet, l'avantage d'être un test in vivo, utilisant un animal dont la sensibilité est proche de celle de l'homme.

Il reflète la totalité intrinsèque de la réponse pharmacologique des pyrogènes et est significatif pour attester de l'innocuité chez l'humain.

Mais le résultat dépend étroitement de la sensibilité du lapin. De plus, des problèmes subsistent et restent à résoudre : les détergents et l'adsorption sur les plastiques.

Il serait cependant intéressant de pouvoir réaliser les 2 tests en parallèle.

5- CONCLUSION

La recherche des pyrogènes a été rendue obligatoire pour la première fois aux Etats-Unis en 1942 par la Pharmacopée américaine ; la France et de nombreux autres pays ont suivi après.

Le nettoyage des cathéters de dilatation - et donc, leur restérilisation et leur réutilisation - doit apporter le maximum de sécurité pour le patient.

La présence de pyrogènes endotoxiniques apporte un risque non négligeable et on ne peut sous-estimer leur présence éventuelle lors d'une réutilisation.

Nous avons ainsi fait le point sur ces substances.

Après avoir décrit les pyrogènes (de leur origine à leur structure), leur mécanisme d'action, nous avons relevé les différentes méthodes de détection actuellement en oeuvre.

Deux tests se dégagent de l'ensemble : l'essai sur lapins et le test du Limulus ou LAL.

Le premier est un test in vivo, tandis que le second est un test in vitro.

Leurs études respectives nous ont amenés à les comparer. Les avantages et inconvénients de chacun ne permettent pas de citer un test idéal.

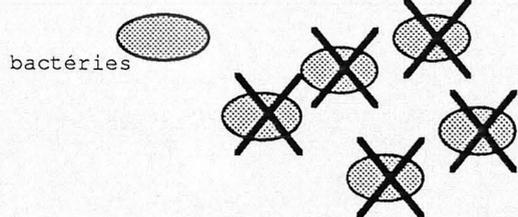
Mais, pour des raisons de coût, de facilité de technique, le LAL s'avère être le test à utiliser pour détecter les endotoxines à la surface des cathéters de dilatation.

Il serait intéressant de pouvoir dépister la présence d'endotoxines sur du matériel qui doit être réutilisé, malgré tous les problèmes liés à cet essai.

Pour cela, il faudrait découvrir une véritable endotoxine de référence, fiable, stable et puissante, un moyen d'éviter l'inhibition induite par les détergents, un procédé de désorption des endotoxines de la surface des plastiques.

Ainsi, après avoir étudié le nettoyage, l'adhérence bactérienne et les pyrogènes, paramètres influençant la qualité du matériel médico-chirurgical, nous pouvons aborder le chapitre concernant les problèmes liés à la stérilité et à la stérilisation de ce matériel médico-chirurgical.

4.4. Stérilité, Stérilisation à l'oxyde d'éthylène



1- GENERALITES

1.1- Notion de stérilité

1.1.1- Définitions (4)

La stérilisation est l'opération permettant d'inactiver durablement les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés sans altération définitive du produit et permettant d'aboutir à l'état de stérilité.

Son efficacité doit permettre d'abaisser le taux de biocontamination par un nombre n de puissance de 10 au moins égal à 6.

La stérilité est l'état dans lequel se trouve un objet à partir duquel on ne peut pas, statistiquement, mettre en évidence la reproduction de microorganismes.

On cherche, en général, à conserver cet état par un conditionnement approprié.

Notons que cette définition de la stérilisation par les normes AFNOR peut induire en erreur.

En effet, il faut combattre l'idée qui consiste à croire qu'un objet sale et contaminé, une fois stérilisé, est exempt de germes.

Il faudrait plutôt lire que la stérilisation est un ensemble de méthodes et de moyens visant à éliminer tous les microorganismes vivants portés par un objet parfaitement nettoyé (36), c'est-à-dire un objet dont la contamination initiale est la plus basse possible.

La notion de contamination initiale sera développée ultérieurement.

On admet, en fait, que la stérilisation est un procédé capable d'abaisser le taux de contamination initiale en dessous d'un seuil déterminé, soit un germe pour un milliard.

D'après l'Association des Pharmaciens d'Industrie du Matériel Médico-Chirurgical et Apparentées (ou *APIMMCA*) (16), un état stérile est défini en théorie par l'absence de microorganismes revivifiables.

1.1.2- Notion de stérilité et de stérilisation du matériel médico-chirurgical

Le passage de la notion abstraite de stérilité à la pratique de la stérilisation se fait sur trois types d'éléments :

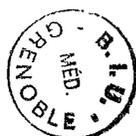
- les caractéristiques de l'agent stérilisant,
- le choix du contrôle bactériologique,
- la performance de la méthode de stérilisation (99).

Nous aborderons ces éléments dans les chapitres suivants.

1.2- Législation

1.2.1- La Pharmacopée française IXème édition (157)

Elle cite les quatre procédés de stérilisation couramment employés :



- la chaleur,
 - la filtration,
 - le contact avec les gaz,
 - les rayonnements ionisants,
- mais ne développe que les méthodes de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et aux rayonnements ionisants.

1.2.2- Les additifs à la IXème édition (158)

L'additif n° 20, relatif à l'essai de stérilité, est incorporé à la Xème édition de la Pharmacopée française.

L'additif n° 37 définit les conditionnements.

L'additif n° 47 modifie les délais de péremption du matériel médico-chirurgical stérilisé à l'oxyde d'éthylène ou par les rayonnements ionisants.

1.2.3- Les notes techniques Propharmacopoea (150)

Certaines sont incluses dans des monographies (51, 57).

1.2.4- La Pharmacopée française Xème édition (159)

Différentes monographies ont été intégrées à cette édition : une monographie sur les papiers de conditionnement (les différents types de papiers employés selon le procédé de stérilisation), une monographie sur les essais de stérilité et la stérilité (protocole de l'essai).

1.3- Les différentes techniques de stérilisation (40) (47) (71) (92) (95) (97)

1.3.1- Cinétique de destruction microbienne (16) (97) (112) (175)

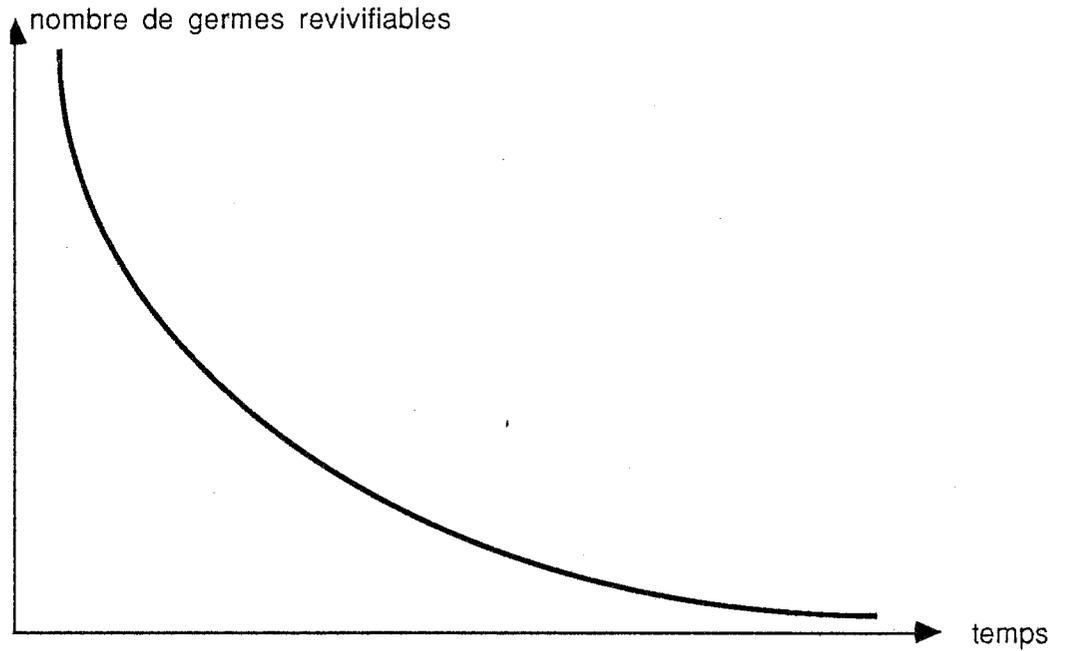
Nous avons vu que l'efficacité de la stérilisation dépend du nombre initial de germes :

elle est d'autant plus efficace que le degré initial de contamination microbienne de l'objet à stériliser est plus faible.

Ainsi, quel que soit le mode de stérilisation, il s'agit de détruire le nombre maximum de germes pathogènes et non pathogènes.

La détermination des courbes d'inactivation des microorganismes permettra de mettre en place les différents paramètres nécessaires pour garantir l'efficacité du procédé de stérilisation.

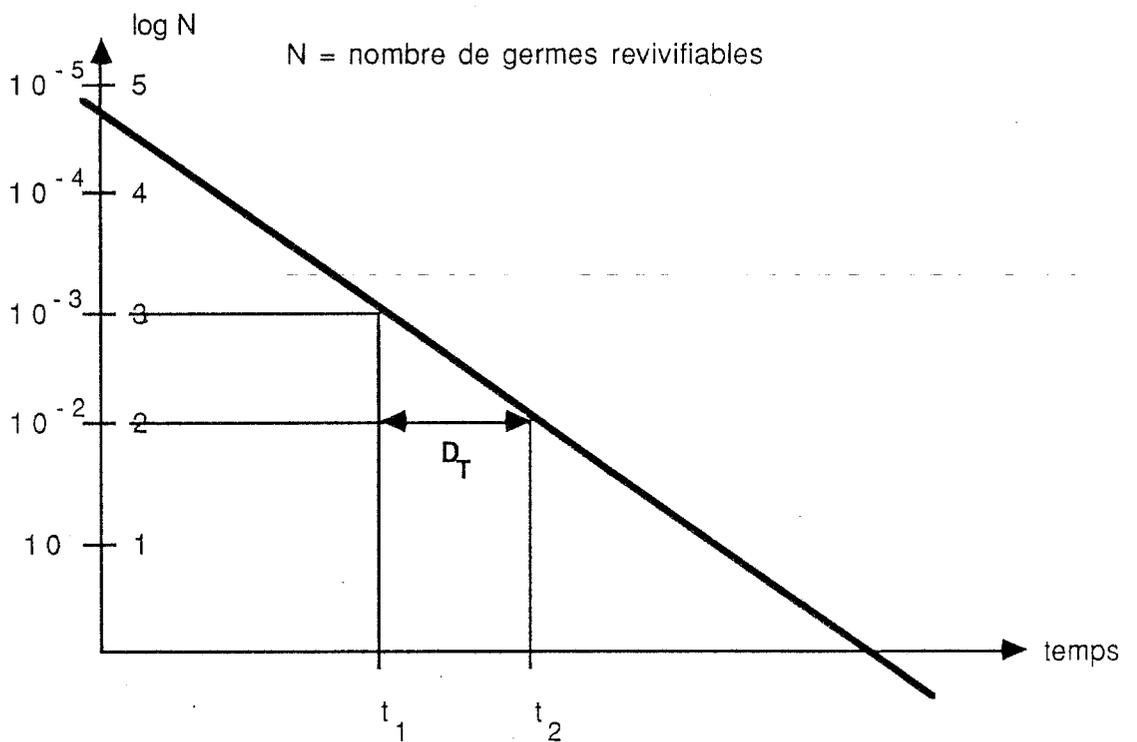
La *figure 10* (175) montre une décroissance exponentielle correspondant à la destruction des bactéries.



- figure 10 -

La courbe, représentée de façon logarithmique, devient une droite (figure 11).

- Figure 11 -
d'après GALTIER (94)



Cette courbe de survie permet de déterminer le temps de réduction décimale, noté D_T : c'est le temps nécessaire pour diviser par 10 la population initiale de germes, ou bien pour détruire 90% de la population initiale.

Ainsi, il existera toujours une probabilité définie de retrouver des germes survivants.

1.3.2- Etude de la contamination initiale (36)(112)(175)

Nous avons vu que ce concept était d'une grande importance.

Cette étude a pour but de déterminer le statut microbiologique de l'objet avant stérilisation.

Elle doit répondre à des critères qualitatifs : l'identification des germes présents sur des articles permet d'apporter des corrections au niveau de la production (Bonnes Pratiques de Fabrication), et des critères quantitatifs : la connaissance du nombre de germes présents dans le lot à considérer ainsi que la résistance de ces germes à l'agent de stérilisation permettent une approche logique de la garantie de stérilité d'un article.

1.3.3- La stérilisation par la chaleur (71)(95)(97)

1.3.3.1- *Chaleur humide : autoclavage*

C'est la méthode la plus utilisée car la plus efficace et la plus fiable pour les produits supportant des températures supérieures à 100°C.

Le principe est simple : en présence de vapeur d'eau, les spores bactériennes sont hydrolysées à une température de 120°C en un temps relativement court.

- figure 12 : Ancien modèle d'autoclave -
d'après GALTIER (95)

AUTOCLAVES de M. Chamberland pour la stérilisation des bouillons dans la vapeur à 115° ; appareil en cuivre rouge brasé, avec couvercle mobile, fermeture à serre-joints, manomètre à indications thermométriques, soupape de sûreté, panier intérieur en toile métallique, fourneau en tôle avec brûleur à gaz (fig. 74).

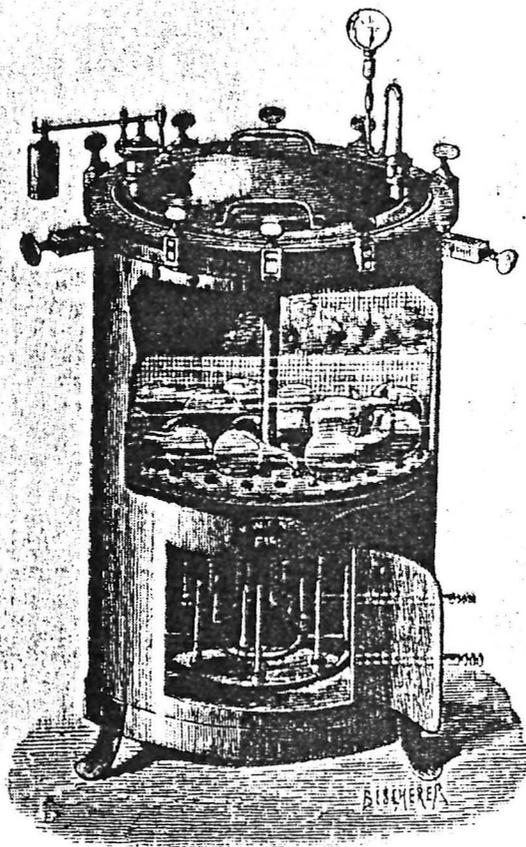


Fig. 74.

Document extrait du catalogue 1889 de la Société WIESNEGG
devenue ultérieurement la Société LEQUEUX

L'action conjuguée de l'humidité et de la chaleur permet la dénaturation des protéines bactériennes par hydrolyse.

L'AFNOR indique des durées théoriques pour la phase de stérilisation en fonction de la température :

15 min. à 121°C

10 min. à 126°C

3 min. à 134°C. (5)

Les conditions optimales sont de 15 minutes à 121°C (condition de référence, note technique n° 187).

Les paramètres de stérilisation sont la vapeur d'eau, la température et le temps.

1.3.3.2- Chaleur sèche

C'est une méthode qui consiste à exposer à l'air les objets à stériliser pendant un temps relativement long, plus d'une heure, à des températures élevées, entre 160° et 200°C, et à la pression atmosphérique.

La chaleur en présence d'oxygène provoque l'oxydation et la détérioration des protéines bactériennes.

Son utilisation est limitée aux objets résistants à la chaleur mais sensibles à l'humidité : instruments métalliques en acier inoxydable et verreries.

Les paramètres de stérilisation sont la température et le temps.

- Figure 13 : Ancien modèle de stérilisateur par
voie sèche (Poupinel) -
d'après GALTIER (95)

STÉRILISATEUR de M. le Dr Poupinel, spécial aux ins-
truments de chirurgie; appareil tout en cuivre, avec
brûleur, régulateur et thermomètre. Dimensions inté-
rieures : largeur 0^m,40, hauteur 0^m,25, profondeur
0^m,23 (fig. 76)..... 213

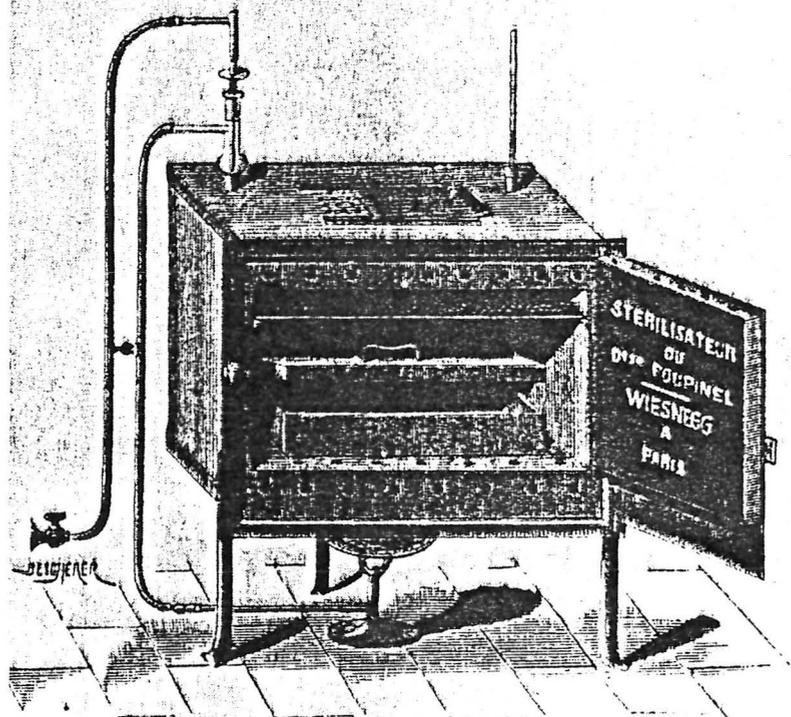


Fig. 76.

reche à suivre pour le réglage du stérilisateur du Dr Poupinel et

Document extrait du catalogue 1889 de la Société WIESNEGG
devenue ultérieurement la Société LEQUEUX

1.3.4- La stérilisation par les gaz

1.3.4.1- Oxyde d'éthylène (47)(51)(52)(71)(97)(99)

Cette méthode est réservée aux objets ne supportant pas des températures supérieures à 80°C et ne pouvant donc pas être stérilisés par la chaleur humide.

Il s'agit essentiellement du matériel thermosensible comme les matières plastiques.

Cette technique est soumise à une réglementation très stricte du fait des propriétés et de la toxicité du gaz (circulaire du 7 décembre 1979).

L'oxyde d'éthylène agit par alkylation des constituants de la matière vivante : acides nucléiques, protéines.

Une désorption est nécessaire avant utilisation du matériel stérile.

Les paramètres de stérilisation sont la concentration en oxyde d'éthylène, la température de la charge à stériliser, le taux d'humidité relative et la durée d'exposition de l'agent stérilisant (ou le temps de contact).

Nous aborderons dans un chapitre intitulé "Stérilisation à l'oxyde d'éthylène", le détail de cette méthode.

1.3.4.2- *Formaldéhyde* (47)(71)(97)

Cette méthode est utilisée principalement pour la désinfection des locaux et des objets tels que la literie, les vêtements et le matériel respiratoire, mais aussi pour la stérilisation des objets non poreux et de faible volume.

Le formaldéhyde a le même mode d'action que l'oxyde d'éthylène (alkylation des protéines), mais est plus réducteur.

Il y a aussi un temps de désorption à respecter.

Les paramètres de stérilisation sont les mêmes que ceux de l'oxyde d'éthylène.

1.3.5- La stérilisation par les rayonnements ionisants : la radiostérilisation (71)(97)(99)

C'est une technique qui permet de traiter un article sans élévation de la température et ceci à travers un emballage unitaire étanche, quelles que soient la nature et la technologie de cet emballage.

Ce procédé met en oeuvre l'effet bactéricide des rayonnements ionisants découverts par MINCK en 1896.

Ils opèrent par des lésions au niveau des protéines et des acides nucléiques, inhibant ainsi la multiplication cellulaire des germes.

Deux types de rayonnements sont actuellement utilisés :

- le rayonnement γ , la source est généralement du Cobalt 60,
- les électrons produits par des accélérateurs électriques.

La dose de rayonnements actuellement recommandée est de 2,5 Mrad (ou 25 kGrey = 25 kGy).

En raison de la nature du procédé, cette technique n'est réalisée que par des établissements spécialisés (industries) soumis à une législation rigoureuse.

Le choix de la dose est basé sur la contamination initiale, la radiosensibilité des germes et la marge de sécurité recherchée.

1.4- Les conditionnements(13)(19)(36)(96)(97)(147)(175)

1.4.1- Choix d'un emballage

" Le choix du conditionnement est un des maillons essentiels concourant à la sécurité de l'acte thérapeutique utilisant le matériel " (145).

Ainsi, MOLLET montre l'importance du conditionnement dans la stérilisation qui ne pourra être réellement efficace que si ce dernier permet :

- la pénétration de l'agent stérilisant,
- la conservation de la stérilité lors du stockage et du transport.

A l'heure actuelle, le conditionnement du matériel médico-chirurgical doit être conforme à l'additif n° 37 à la IXème édition de la Pharmacopée française (158).

Le choix d'un emballage est fonction de la nature, la destination et les conditions d'emploi des objets stérilisés, de la technique de stérilisation.

1.4.2- Emballages souples (97)

1.4.2.1- Les papiers de stérilisation

Ils sont différenciés selon leur utilisation pour la stérilisation (159) :

- par la chaleur humide : papier crêpé ou papier de 60 g/m² de type B ;
- par l'oxyde d'éthylène : papier de 60 g/m² de type A ou papier de 80 g/m² de type B.

Ils sont employés soit en feuilles pour former des paquets opératoires, soit en sachets papier/papier ou papier/plastique.

1.4.2.2- Les matières plastiques

Ce sont surtout les polyesters (PET), le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP) et le polychlorure de vinyle (PVC), souvent associés sous forme de complexes type PE/PET ou PP/PET.

A chaque méthode de stérilisation sont réservés certains plastiques :

- chaleur sèche : PE ;
- autoclavage : PP et PP/PET ;
- gaz : PE, PP/PET et PVC ;
- rayonnements : PE et PE/PET. (40)

Ils sont employés sous forme de sachets, pelables ou non, mais aussi sous forme de blisters ou d'étuis.

1.4.2.3- Les sachets

Ils sont constitués de deux feuillets de nature variable :

- papier pur (non enduit),
- papier enduit,
- plastique.

On différencie les sachets à soufflets et les sachets pelables thermosoudables.

La fiabilité des sachets est liée essentiellement à la qualité des soudures.

1.4.3- Emballages rigides (97)

Il s'agit des conteneurs métalliques, récipients qui, une fois fermés, permettent la circulation de l'agent stérilisant, et après stérilisation, le maintien de la stérilité.

Ils sont particulièrement employés pour les charges de volume ou de poids important, et surtout au niveau des blocs opératoires où les instruments peuvent être regroupés en fonction du type d'intervention chirurgicale envisagée.

Le conditionnement du matériel médico-chirurgical stérile est par conséquent un facteur essentiel pour la conservation de l'état stérile.

Mais d'autres facteurs interviennent également : le stockage, le transport et la distribution des objets stérilisés.

2- VALIDATION D'UN PROCÉDE DE STERILISATION

D'après la note technique Propharmacopoea n° 187 : "*chaque procédé de stérilisation doit être validé...*".

La validation est l'étude menée afin de démontrer que ce procédé permet d'atteindre l'état stérile (note technique n° 188).

La probabilité d'avoir un article non stérile est désignée comme étant le Niveau d'Assurance de Stérilité (ou *SAL*).

Celui-ci est défini à 10^{-6} . Selon l'usage du matériel médico-chirurgical, ce SAL, compris entre 10^{-3} et 10^{-6} , est considéré comme acceptable.(16).

2.1- Contrôle du procédé : les contrôles de stérilisation (16)(36)(47)(71)(92)(95)(97)(112)(175)

2.1.1- Contrôles physico-chimiques (16)(36)(97)

2.1.1.1- *Contrôles physiques proprement dits*

Ils permettent de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil.

Les paramètres étudiés (température, temps, pression) peuvent être contrôlés par des thermomètres, minuteriers, manomètres... et sont enregistrés sur des graphiques.

2.1.1.2- *Contrôles physico-chimiques*

Ils complètent les contrôles physiques, grâce à l'emploi d'indicateurs, placés à l'intérieur ou à l'extérieur de la charge, dont la couleur varie en fonction d'un ou plusieurs paramètres de la stérilisation.

2.1.1.2.1- *Les indicateurs de passage*

Ils ne témoignent que de la température maximum atteinte.

Ils se présentent sous la forme de rubans indicateurs (papiers adhésifs ou non, imprégnés de colorants de nature variable), de pastilles colorées, de tubes témoins à point de fusion, ou d'indicateurs liquides contenus dans des petits tubes.

2.1.1.2.2- Les intégrateurs

Ils tiennent compte de l'ensemble des paramètres : température, temps, vapeur d'eau (pour l'autoclave), concentration du gaz et humidité relative (pour l'oxyde d'éthylène).

Ce sont des indicateurs "support papier".

On trouve des indicateurs à virage (présence d'une encre colorée), des indicateurs à fusion et migration (présence d'une cire sur un papier de chromatographie).

Ils servent surtout pour l'autoclave et l'oxyde d'éthylène.

2.1.1.2.3- Le test de BOWIE-DICK

Il permet d'apprécier la pénétration de la vapeur (qui doit être rapide et complète) au sein de la charge, l'évacuation correcte de l'air par la pompe à vide et la bonne étanchéité de l'enceinte de stérilisation.

Ce test est constitué d'un papier imprégné d'une encre en stries circulaires concentriques qui vire au noir après autoclavage, d'une façon homogène si la pénétration de la vapeur d'eau a été correcte au centre de la charge.

2.1.2- Les indicateurs biologiques (16)(97)

Ce sont des préparations de microorganismes réparties sur un support convenable.

Les spores recommandées sont :

- pour la vapeur : Bacillus stearothermophilus
- pour la chaleur sèche : Bacillus subtilis var. niger
- pour l'oxyde d'éthylène : les deux espèces
- pour les rayons : Bacillus pumilus (pour 2,5 Mrad). (97)

Ils permettent d'effectuer un contrôle d'efficacité.

Le choix des spores et leur concentration sont guidés par la note technique Propharmacopoea n° 187 (150).

Ces indicateurs se présentent soit sous forme de bandelettes de papier imprégnées de spores desséchées, soit sous forme de tubes en polystyrène ou d'ampoules scellées, dans lesquels ont été déposées des spores, et contenant des milieux de culture additionnés d'un indicateur coloré.

Après le cycle de stérilisation, ils sont placés dans l'incubateur.

Tout développement microbien met en évidence une stérilisation incorrecte.

Ces indicateurs offrent une bonne garantie dans le contrôle de la stérilisation mais demandent un temps de réponse relativement long : 24 à 48 heures pour les tubes, et 7 jours pour les bandelettes.

2.2- Contrôle du produit : contrôle de stérilité (16)(36) (47)(71)(92)(96)(97)(106)(112)(117)(127)(144)

L'essai de stérilité est une méthode dont le but est de montrer que les articles soumis à l'essai sont indemnes de microorganismes revivifiables.

En pratique, l'essai ne peut être utilisé pour indiquer que le Niveau d'Assurance de Stérilité adéquat a été atteint (16).

Il consiste en la mise en culture des objets stériles. Il est défini dans la Xème édition de la Pharmacopée française (159) qui précise le protocole d'essai et ses applications.

Mais du fait :

- de la grande hétérogénéité de chaque lot,
- du nombre important de prélèvements à effectuer,
- de la fréquence de ce contrôle,
- de la lourdeur et de la délicatesse de mise en oeuvre,
- du temps de réponse nécessaire (7 jours pour le milieu au thioglycolate, 14 jours pour les milieux de Sabouraud),

ce contrôle n'est jamais effectué systématiquement en milieu hospitalier à chaque cycle de stérilisation.

Les paramètres de cet essai sont la constitution des milieux de culture, la durée d'incubation et la température d'incubation.

2.2.1- Méthodologie (112)(127)(144)(159)

2.2.1.1- *Précautions à prendre*

Il faut éviter et éliminer tout risque de contamination accidentelle du produit au cours de l'essai (utilisation de hottes à flux laminaire, manipulation aseptique, port de gants et masque stériles...).

2.2.1.2- *Choix des milieux de culture*

Ce sont des milieux de culture convenant au développement de bactéries aérobies et anaérobies, et aux champignons.

La Pharmacopée française préconise les milieux au thioglycolate, les milieux à l'hydrolysate de caséine et de soja.

Pour les recherches mycosiques, on utilisera le milieu de Sabouraud.

2.2.1.3- *Durée d'incubation*

Un temps d'incubation de 7 jours permet de déceler les germes contaminants (159).

En industrie, les lots sont mis à incuber pendant 14 jours.

2.2.1.4- *Température d'incubation*

On fera incuber à 30-35°C les milieux destinés à la mise en évidence des bactéries, et à 20-25°C ceux destinés à déceler les champignons et moisissures.

2.2.2- Contrôle des milieux de culture (112)(117)

On effectuera un contrôle de stérilité et un contrôle de fertilité sur les milieux utilisés.

2.2.3- Stockage des milieux de culture (112)(117)

Ils doivent être stockés dans un endroit propre, non poussiéreux, pendant un temps maximum de quatre semaines, à une température de 20-30°C.

2.2.4- L'essai proprement dit (112)(159)

Deux méthodes sont mises à notre disposition : la filtration sur membrane ou l'ensemencement direct sur milieu nutritif.

2.2.4.1- *La filtration sur membrane (105)(159)*

La Pharmacopée française précise dans sa monographie sur l'essai de stérilité, les conditions requises pour cette méthodologie.

On peut ainsi contrôler les solutions aqueuses, les poudres solubles, les huiles et solutions huileuses, les pommades et crèmes.

2.2.4.2- *L'ensemencement direct du milieu de culture*

Il peut être fait soit pour les liquides, soit pour les solides.

2.2.5- *Interprétation des résultats*

Au bout de 7 jours d'incubation, s'il n'y a aucune manifestation de croissance, le produit à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Par contre, s'il existe une trace de prolifération microbienne, le produit ne satisfait pas à l'essai, à moins de répéter cet essai et de prouver que la contamination a pour origine une erreur de manipulation.

2.2.6- Applications (36)(105)

Cet essai peut se révéler intéressant pour vérifier l'état d'un matériel entreposé depuis longtemps, voire périmé, ou pour apprécier l'efficacité d'un emballage et sa résistance au cours du temps (96).

2.2.7- Limites du test (112)

2.2.7.1- *Erreurs par défaut*

Citons l'appréciation visuelle du développement microbien, la taille de l'échantillon.

2.2.7.2- *Erreurs par excès*

Ce sont surtout les erreurs inhérentes aux techniques bactériologiques (risques de contamination extérieure intervenant au cours de la mise en culture).

2.2.8- Discussion

La stérilisation du matériel médico-chirurgical tient une place importante dans l'hygiène hospitalière.

Nous avons vu les rôles importants du conditionnement et des contrôles pour la validation du procédé.

Le maintien de la stérilité reste, en effet, un souci majeur pour les pharmaciens hospitaliers qui ont la responsabilité des méthodes et des contrôles de stérilisation.

La qualité du stockage et de la manutention des sachets stériles relève de l'information dispensée au personnel des services de soins.

Celui-ci doit, en effet, savoir tout ce qui relève de la stérilisation d'un matériel, de son nettoyage à son utilisation en passant par tous les paramètres pouvant nuire à la bonne conservation de ce matériel : la température, les effets de la lumière, l'humidité, les effets mécaniques, les effets chimiques (échanges gazeux).

Pour ce qui est des cathéters de dilatation, il est nécessaire qu'ils subissent un contrôle de stérilité après leur stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Mais plusieurs problèmes se posent à ce sujet : il faudrait avoir validé un protocole de décontamination/stérilisation sur le matériel utilisé avant d'effectuer ce contrôle.

Nous avons vu comment se faisait le nettoyage des cathéters au sein du service d'angiographie du C.H.R.U. de Grenoble.

Il faudrait effectuer cet essai après la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, mais plusieurs problèmes peuvent être soulevés :

- quel est l'impact de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène sur la qualité du matériel? Nous aborderons ce sujet ultérieurement ;

- comment effectuer l'essai de stérilité complet (deux milieux de culture) sur un même cathéter?

Il n'est pas envisageable de couper un cathéter en deux, dans la mesure où les risques de contamination ne sont pas les mêmes aux deux extrémités.

La mise en culture de deux cathéters indiquerait qu'un protocole validé de décontamination/nettoyage a été mis en place, afin d'être sûr que les deux cathéters en question se situent au même plan de contamination.

Deux types de protocoles d'étude sont envisageables :

- *1er protocole :*

. nettoyage du matériel selon le protocole déjà défini (pré-désinfection/nettoyage/séchage) ;

. stérilisation des cathéters à l'oxyde d'éthylène selon le cycle défini au C.H.R.U. de Grenoble : utilisation d'un mélange oxyde d'éthylène 12% - fréons 88%, à un taux en oxyde d'éthylène de 400 mg, pendant 6 heures, à une température de 40 à 50°C, et à un taux d'humidité relative de 40 à 60%.

. désorption (cycle de Grenoble : à 50°C pendant 96 heures, puis à température ambiante pendant 10 jours) ;

. essai de stérilité : un cathéter dans un milieu au thioglycolate, et un cathéter dans un milieu de Sabouraud ;

. mise à l'étuve (30-35°C pour les bactéries, 20-25°C pour les champignons), pendant 7 jours ;

. résultat de type tout ou rien : il y a eu ou il n'y a pas eu colonisation.

On peut alors déterminer à quels niveaux du matériel il y a eu colonisation (sur le cathéter ou sur le ballonnet...), et éventuellement faire identifier, par le laboratoire de bactériologie, les germes.

Il serait également intéressant d'effectuer ce type de test sur un même cathéter coupé en morceaux (l'extrémité proximale, le ballonnet, l'extrémité distale, les embouts, les intersections des différentes voies), afin de déterminer précisément à quels niveaux on retrouve une contamination.

- 2ème protocole :

il consisterait à adapter cet essai en contaminant volontairement les cathéters nettoyés.

Il suffirait :

- . de déterminer les souches à utiliser, leur concentration... ;
- . de les injecter dans la lumière et de faire subir au cathéter un trempage dans une solution contaminée (durée à déterminer) ;
- . de nettoyer selon le protocole habituellement utilisé ;
- . de stériliser à l'oxyde d'éthylène ;
- . enfin, d'effectuer l'essai.

De même, on peut faire le test selon ce protocole sur plusieurs morceaux de cathéters.

L'avantage de ce type d'essai est que l'on connaît le degré de contamination du matériel ainsi que la nature des souches, leur concentration...

Il peut encore être appelé époxyéthane ou oxiranne.

L'oxyde d'éthylène a été découvert par WURTZ en 1859, par réaction entre une solution d'hydroxyde de potassium et de monochlorhydrine du glycol (177).

La préparation industrielle est maintenant effectuée par oxydation directe de l'éthylène par l'oxygène pur (procédé Shell).

L'oxyde d'éthylène est ensuite conditionné, le plus souvent mélangé à des gaz inertes (43).

3.2.2- Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène (47)(52)(99)

L'oxyde d'éthylène est un gaz incolore, d'odeur étherée (détectable à la concentration de 700 ppm).

Il est inflammable, explose dans l'air quand sa concentration est supérieure à 3% d'où la mise au point de mélanges avec des gaz inertes diluants. (*tableau 5*)

- Tableau 5 : Composition des mélanges stérilisants -
d'après GOULLET (99)

composition des mélanges type de mélanges	composition pondérale	composition molaire (ou volumique)
oxyde d'éthylène pur	OE 100%	OE 100%
mélange OE-azote	--	OE 40% - N2 60%
mélange OE-CO2	OE 10% - CO2 90%	OE 10% - CO2 90%
mélange OE-F12	OE 12% - F12 88%	OE 27% - F12 73%
mélange OE-F12 B1	OE 15% - F12 B1 85%	OE 40% - F12 B1 60%

F12 : dichlorodifluorométhane

F12 B1 : bromochlorodifluorométhane

A l'état liquide, il se polymérise ; la réaction est fortement exothermique et peut devenir explosive (38).

C'est un agent alkylant (ou alcoylant).

3.2.3- Toxicité de l'oxyde d'éthylène (47)(52)(71)(99)

" Il est impensable qu'un produit (l'oxyde d'éthylène) qui détruit avec autant de facilité les bactéries, demeure inoffensif pour le reste du monde vivant. "

M. CHAIGNEAU (1977)

L'oxyde d'éthylène est irritant, dépresseur du système nerveux central et c'est un topique protoplasmique.

A l'état gazeux, il peut entraîner également des irritations des muqueuses oculaires et respiratoires ainsi que des nausées, des vomissements et des troubles nerveux.

Des cas d'oedème pulmonaire ont été rapportés (47).

A l'état liquide, il provoque des irritations, des lésions oculaires, brûlures, oedèmes et nécroses (47).

C'est à partir de l'expérimentation chez l'animal que des mesures de sécurité ont été prises.

3.2.3.1- Rétention de l'oxyde d'éthylène et incidents survenus avec du matériel mal désorbé (51)

Ce sont surtout des accidents de type hémolytique et anaphylactique.

Ils sont plus fréquents lors de circulation extra-corporelle, entraînant des collapsus. (113)

Ils apparaissent aussi lors d'hémodialyses. (29)(148)

L'oxyde d'éthylène est supposé être mutagène et cancérigène à long terme

3.2.3.2- *Propriétés mutagéniques* (47)(51)

L'effet mutagène de l'oxyde d'éthylène est dû à sa propriété d'alkylation : il altère le cytoplasme et entraîne des modifications dans le mécanisme chromosomique des cellules en voie de division.

3.2.3.3- *Propriétés cancérigènes* (47)(51)

L'apparition de sarcome, chez la souris, au niveau du site d'injection sous-cutanée, 50 semaines après l'injection, a montré l'effet cancérigène (47).

Cet effet a été évidemment soupçonné chez l'homme et un certain nombre d'études ont été entreprises (104) : l'oxyde d'éthylène serait effectivement leucémogène.

3.2.3.4- *Toxicité des dérivés de l'oxyde d'éthylène* (51)(52)

Il s'agit surtout de la chlorhydrine du glycol ou éthylène chlorhydrine (ou *EC*).

Ce produit de transformation peut être généré à partir de substances chlorées telles que le polychlorure de vinyle (ou *PVC*).

Si ce dernier a été restérilisé par l'oxyde d'éthylène après une stérilisation aux rayonnements γ , le risque de formation de EC augmente (73)(99).

Nous aborderons ce problème ultérieurement, mais pouvons dès à présent préciser que ce type de restérilisation est interdit en France (circulaire du 7 décembre 1979).

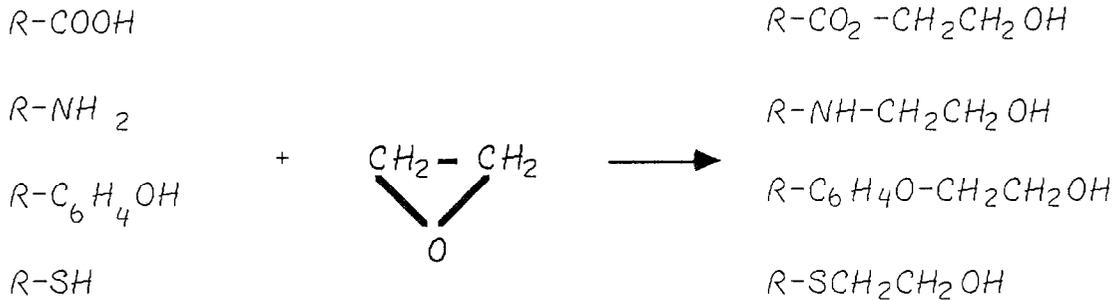
Quant à l'éthylène glycol formé à partir de l'oxyde d'éthylène et de la vapeur d'eau, il est moins toxique que l'oxyde d'éthylène et que l'EC.

Le fait que l'oxyde d'éthylène soit inflammable, explosif, toxique, a entraîné une législation rigoureuse visant à protéger les malades, le personnel affecté à l'unité de Stérilisation, le public (57)(111).

3.3- La stérilisation par l'oxyde d'éthylène (47)(51)(52)(71)(99)

3.3.1- Propriétés stérilisantes (47)(52)

L'oxyde d'éthylène alkyle les fonctions terminales des macromolécules cellulaires en présence d'eau selon les réactions suivantes :



Cette propriété bactéricide a été étudiée sur deux types de Bacillus (47).

Mais autant l'action bactéricide de l'oxyde d'éthylène a été approfondie par un certain nombre d'études, autant son action virucide n'est pas encore bien connue.

Certains virus semblent cependant sensibles à ce gaz stérilisant : Influenza A et B, le virus poliomyélitique, les virus des hépatites (47).

3.3.2- Paramètres de stérilisation

(20)(28)(41)(44)(45)(47)(52)(71)(99)

3.3.2.1- La concentration en oxyde d'éthylène

Des concentrations de 400 à 600 mg/litre sont considérées comme suffisantes pour assurer une bonne stérilisation.

Il faut cependant tenir compte du temps d'exposition et de la température.

3.3.2.2- *La température du traitement*

Elle a une influence très nette sur la vitesse d'action de l'oxyde d'éthylène : elle détermine la cinétique de la réaction d'alkylation.

On utilise, en général, des températures de 40 à 55°C.

3.3.2.3- *L'humidité relative*

Elle permet à la réaction d'alkylation de se réaliser et agit sur la destruction des spores qui risquent d'être insensibles à l'agent stérilisant.

L'hygrométrie est fixée entre 35 et 60% : on obtient une bonne humidification et l'oxyde d'éthylène n'est pas hydrolysé en éthylène glycol.

3.3.2.4- *Le temps d'exposition*

Il est de 4 à 12 heures et varie selon la concentration.

3.3.3- *Mise en oeuvre du procédé*

3.3.3.1- *Les différentes techniques (71)*

Les constructeurs d'enceintes à oxyde d'éthylène ont développé en France deux techniques : la dépression et la surpression.

3.3.3.1.1- La technique en dépression

Cette technique tente de limiter les risques liés à l'emploi de l'oxyde d'éthylène (toxicité et explosion).

L'introduction de l'oxyde d'éthylène ou d'un mélange gazeux autorisé, ne se fait qu'après avoir effectué dans l'enceinte un vide suffisant pour obtenir une pression intérieure inférieure à la pression atmosphérique : cela assure un "verrouillage physique" des portes et l'impossibilité de fuite du gaz vers l'extérieur. (figure 14)

3.3.3.1.2- La technique en surpression

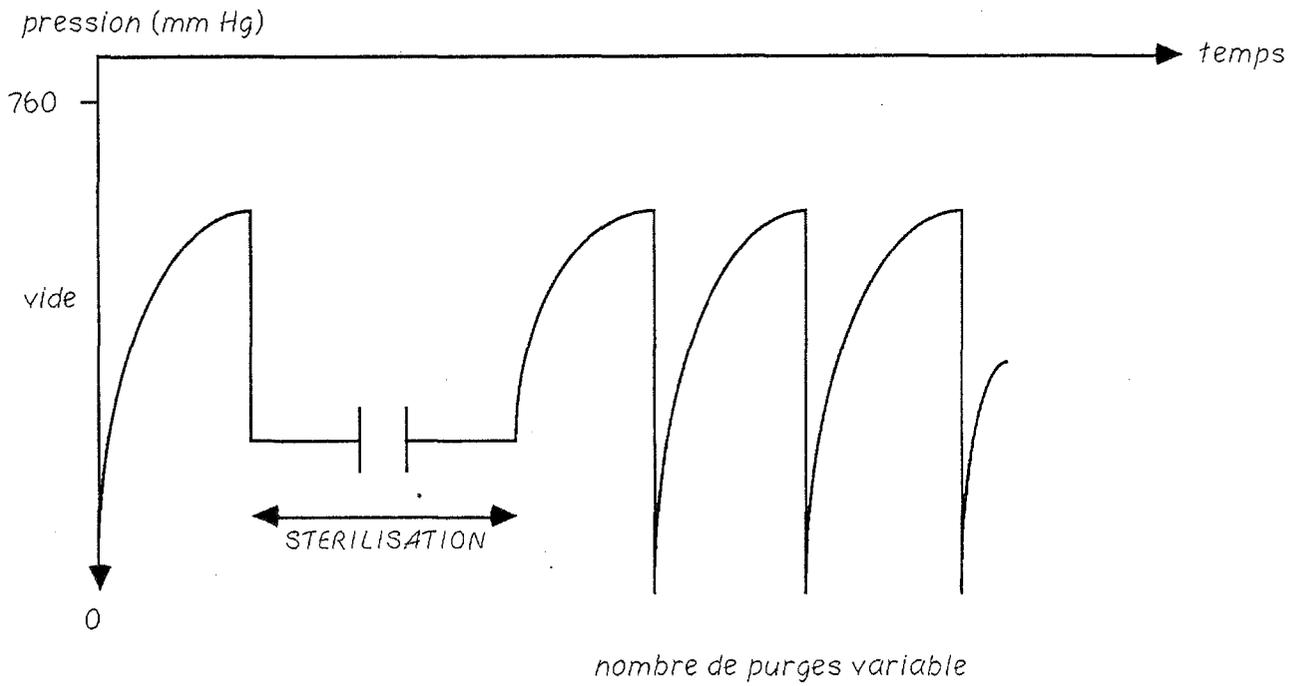
Cette technique a pour but d'éviter les risques liés à l'inflammabilité de l'oxyde d'éthylène.

Dans certaines proportions, mélangé à un gaz inerte (fréons par exemple), l'oxyde d'éthylène n'est plus explosif.

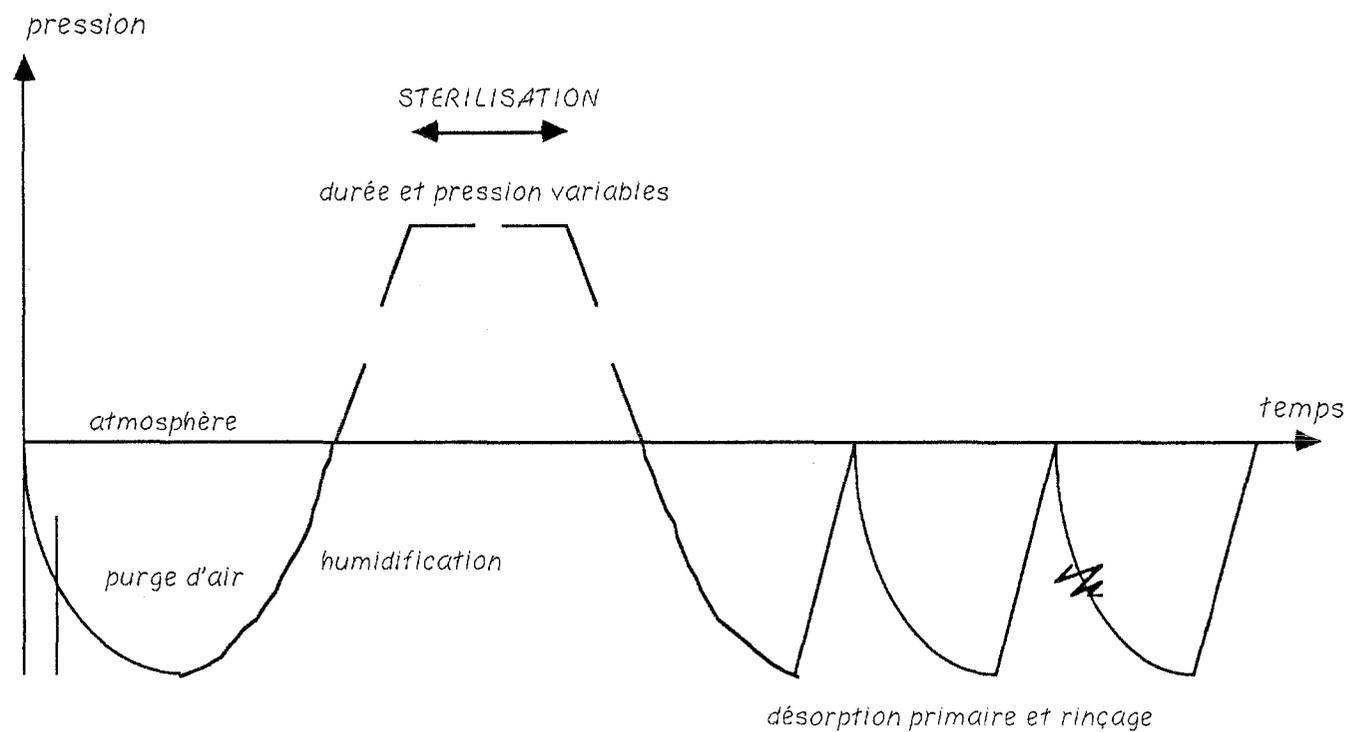
Pour cette technique, le vide demeure l'étape initiale, mais les mélanges gazeux sont introduits en quantité telle, que la pression à l'intérieur de l'enceinte est très supérieure à la pression atmosphérique.

Ces fortes pressions sont nécessaires pour compenser la "dilution" du gaz stérilisant dans le gaz inerte. (figure 15)

- figure 14 : Technique en dépression : stérilisateur MALLET -
d'après BELLOCQ et coll. (in 71)



- figure 15 : Technique en surpression : stérilisateur LEQUEUX -
d'après BELLOCQ et coll. (in 71)



3.3.3.2- *Le conditionnement* (47)(71)(99)

Dans le chapitre relatif au conditionnement (chap. 2.4), nous avons vu que l'emballage doit :

- être perméable au gaz stérilisant ;
- assurer le maintien de la stérilité ;
- assurer l'intégrité des caractéristiques organoleptiques, physiques, chimiques et mécaniques du matériel ;
- permettre l'extraction et l'utilisation aseptique du matériel.

On utilise essentiellement les sachets pelables, soit tout papier, soit papier/plastique transparent.

Le papier recommandé pour l'oxyde d'éthylène est caractérisé par sa très grande perméabilité au gaz (celle à l'air étant nettement inférieure) (19).

La Pharmacopée a fixé les normes suivantes pour la durée de validité dans la monographie de stérilisation par l'oxyde d'éthylène :

"Le délai de péremption ne peut excéder 5 ans comptés à partir de la date de stérilisation." (159)

3.3.3.3- *Etapas du cycle de la stérilisation* (71)

Les différentes phases d'un cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène sont les suivantes :

- phase de préconditionnement : conditionnement préalable de la charge en température (40°C) et humidité relative (50%) dans une enceinte ou une salle de préconditionnement ;
- chargement du stérilisateur ;
- fermeture de la porte ;
- mise sous vide de l'enceinte ;
- humidification éventuelle ;
- équilibrage des paramètres à leur valeur optimale ;
- introduction de l'agent stérilisant (gaz ou mélange gazeux) ;
- exposition aux température, concentration, taux d'humidité relative prévus dans le temps ;
- mise sous vide de l'enceinte ;
- plusieurs rinçages ;
- retour à la pression atmosphérique ;
- ouverture de la porte ;
- déchargement du matériel stérilisé ;
- fermeture de la porte ;
- vérification des témoins de passage (virage), des diagrammes de stérilisation ;
- stockage dans la salle prévue pour la désorption ;
- "mise en quarantaine" pour la désorption ;
- stockage pour la distribution.

Afin de stériliser dans de bonnes conditions, il faut établir des validations de cycle pour chaque matériel.

Cette étude peut apporter un gain de temps d'exposition, une économie d'oxyde d'éthylène, une sécurité de stérilisation et une facilité pour la désorption de ce gaz du matériel (42)(46)(52).

3.3.4- Contrôles (47)(71)(99)

3.3.4.1- *Contrôles de stérilisation*

Ils sont indispensables, faciles de mise en oeuvre, et systématiques.

On retrouve les différents contrôles abordés dans les chapitres précédents : un contrôle physique (bon déroulement de la stérilisation), des contrôles chimiques (indicateurs de passage et intégrateurs), et des contrôles biologiques (on utilise ici des tubes contenant des populations de 10^6 Bacillus subtilis var. niger).

3.3.4.2- *Contrôle de stérilité (179)*

Nous avons vu que c'est le seul contrôle direct permettant de savoir si le matériel est réellement stérile.

Mais il ne peut être fait systématiquement à l'hôpital pour les raisons matérielles déjà exposées.

3.3.4.3- *Contrôle de la teneur en oxyde d'éthylène dans l'atmosphère de travail (43)*

La réglementation existant en France à ce sujet figure dans la circulaire du 10 mai 1984 indiquant une valeur limite de 10 ppm et une valeur moyenne de 5 ppm.

Différentes méthodes sont possibles :

- les détecteurs fixes ;
- les détecteurs portables ;
- les piègeages longue durée en vue d'analyses ultérieures;
- les dosimètres individuels qui peuvent être portés à la boutonnière.

3.4- Phénomènes de désorption (51)(52)(71)

3.4.1- La "sorption" de l'oxyde d'éthylène (51)

Les phénomènes de "sorption" de l'oxyde d'éthylène par les matières plastiques s'effectuent par plusieurs mécanismes :

- la physisorption : adsorption et absorption des molécules d'oxyde d'éthylène au niveau du solide ;
- la chimisorption : formation de liaisons et combinaisons entre molécules de gaz et matières plastiques.

3.4.2- La désorption de l'oxyde d'éthylène

Les dangers de l'utilisation d'un matériel contenant de l'oxyde d'éthylène résiduel sont connus : la désorption est donc nécessaire.

ARNAUD et coll. (12) ont établi une classification des matériaux : ceux qui fixent fortement l'oxyde d'éthylène (>2000 ppm), et ceux qui n'absorbent jamais plus de 500 ppm :

- plastiques absorbant fortement l'oxyde d'éthylène :
 - . PVC
 - . PU
 - . PP...

- plastiques absorbant peu l'oxyde d'éthylène :
 - . PE
 - . latex
 - . silicones...

La subdivision de ces deux groupes est encore plus flagrante lors de la désorption.

GALTIER (94) a montré l'influence d'un certain nombre de paramètres sur la désorption : il ressort que de la forme, la dimension, la composition du matériau ou la température, c'est ce dernier facteur qui est déterminant pour accélérer la désorption, et que le temps de dégazage augmente avec l'épaisseur du matériau.

La désorption du matériel est réalisée dans des armoires de désorption ou des locaux aménagés à cet effet.

Un certain nombre de conditions doivent être vérifiées pour un bon dégazage : température, ventilation, rangements de sachets...

La vérification d'un bon dégazage est apportée par le dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel sur le matériel.

La décroissance de ce taux d'oxyde d'éthylène dans le temps est l'assurance d'une désorption efficace.

3.5- Taux limite d'oxyde d'éthylène (51)(52)

En France, un texte paru au Journal Officiel du 7 mai 1975 (15) limite la teneur résiduelle de l'oxyde d'éthylène à *deux ppm* ($\mu\text{g/g}$), et impose une méthode de dosage.

Mais ce texte soulève à l'heure actuelle de nombreuses critiques : la taille du matériel dosé n'intervient pas (la norme est la même quelle que soit la taille), il n'y a pas de législation concernant les produits de transformation de l'oxyde d'éthylène, il faudrait évaluer les taux limites d'oxyde d'éthylène résiduel pour chaque groupe de matériel...

En Allemagne, le taux limite est fixé à 1 ppm tandis que les autres pays suivent les recommandations de la F.D.A. (90) : elles tiennent compte du poids et de la destination du matériel, ainsi que des produits de transformation.

3.6- Méthodes de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel (47)(52)(53)(71)

3.6.1- Méthodes colorimétriques

3.6.1.1- *Méthode de la Pharmacopée française* (157)

C'est la technique légale de dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel.

Elle a été officialisée après les travaux de LACOMME et coll. (118) de 1974.

Il s'agit d'un procédé par extraction, hydrolyse, oxydation et coloration.

Le réactif est l'acide chromotropique.

C'est la méthode de référence, mais elle présente un certain nombre d'inconvénients : instabilité de l'oxyde d'éthylène dans l'eau (formation d'éthylène glycol), poids de la prise d'essai (20 grammes) qui peut s'avérer trop élevé pour les matériels de faible densité, manipulation d'acide sulfurique chaud...

De plus, elle est très peu reproductible (45)(94), et peu sélective.

3.6.1.2- Méthode colorimétrique à l'HMBT

Il s'agit d'une méthode analogue à la précédente au niveau de l'extraction, mais le réactif utilisé, l'hydrazone de 3-méthylbenzothiazoline 2-one (ou *HMBT*), permet d'avoir une meilleure précision pour les faibles teneurs en oxyde d'éthylène.

3.6.2- Les méthodes par chromatographie en phase gazeuse (52)(53)(71)

3.6.2.1- Rappel sur la CPG (51)

C'est une technique de séparation pour substances volatiles ou susceptibles d'être vaporisées, réalisée sur une colonne spéciale.

La séparation est basée sur les différences de coefficient de partage des produits à séparer entre un gaz et un liquide d'une part, ou un gaz et un solide d'autre part.

La gaz constitue dans les deux cas la phase mobile.

3.6.2.2- Méthode de l'espace de tête (*head-space*) (53)

L'échantillon à analyser est introduit dans un flacon hermétiquement bouché, contenant ou non un solvant.

Ce flacon est chauffé à une température et pendant un temps donnés.

Les gaz chauds prélevés à la partie supérieure du flacon sont injectés dans la colonne analytique.

L'étalonnage est fait soit par étalon interne, soit par étalon externe.

3.6.2.3- *Méthode de l'espace de tête dynamique ou méthode GIRDEL D.C.I. (53)(99)(129)*

D pour Désorption, C pour Concentration, I pour Introduction.

L'échantillon à analyser subit d'abord une désorption (D), puis les composés volatils sont concentrés dans un piège cryogénique (C).

Enfin, par rotation d'une vanne de commutation, le gaz vecteur traverse le piège concentrateur puis la colonne chromatographique (I).

L'étalonnage est fait par étalon interne (le méthane) (in 51)(99).

Le principal problème de ces méthodes réside essentiellement au niveau de l'extraction de l'oxyde d'éthylène (52).

3.7- Applications (47)(99)

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est utilisée pour les matières plastiques (PP, PE, PVC, PU...), et les élastomères (caoutchoucs, silicone...).

Mais d'autres applications existent. (47)

Elles ont fait l'objet de nombreux essais dont les résultats n'ont pas toujours été communiqués : application en pharmacie avec la stérilisation de drogues végétales (hétérosides, alcaloïdes, mucilages) ; application en bactériologie (milieux de culture)...

3.8- Modifications physico-chimiques induites par l'oxyde d'éthylène (99)

L'oxyde d'éthylène, gaz fortement réactif, peut agir sur les matériaux qu'il stérilise.

3.8.1- Modifications des matières plastiques

Le polymère peut être altéré par des combinaisons du gaz avec les matières plastiques.

Ainsi, le polystyrène ne peut être stérilisé par l'oxyde d'éthylène (10).

Le PVC, fortement plastifié, risque de subir une déformation mécanique. (99)

De plus, il peut engendrer la formation d'éthylène chlorhydrate, comme nous l'avons vu précédemment.

Enfin, certains matériaux sont capables de dissoudre les fréons du mélange stérilisant.

3.8.2- Modifications d'autres matériaux

Les silicones ne subissent pas de modifications.

Les métaux, sensibles à l'oxydation, subissent une corrosion.

Les caoutchoucs subissent une chimisorption.

Mais la stérilisation par l'oxyde d'éthylène ne modifie pas les caractères physiques ou organoleptiques. Ce mode de stérilisation convient donc à ce type de matériaux.

La formation de 2-mercaptoéthanol apparaît chez les élastomères stérilisés par ce gaz.

Aucune donnée n'existe actuellement sur le risque toxicologique engendré par ce produit au sein du matériel médico-chirurgical.

Notons que le 2-mercaptoéthanol est plus toxique que l'éthylène chlorhydrate.

3.9- Problèmes engendrés par la restérilisation du matériel médico-chirurgical (in 99)

3.9.1- Restérilisation du matériel par le même procédé : stérilisation et restérilisation par l'oxyde d'éthylène

Les taux résiduels pouvant devenir cumulatifs, il suffit de respecter les temps et durées de désorption.

A priori, il n'y a pas de problèmes de restérilisation.

Nous verrons qu'il n'est pas si facile que cela de restériliser un dispositif médico-chirurgical.

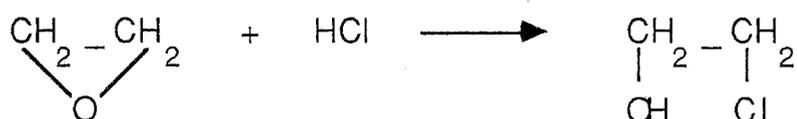
3.9.2- Restérilisation par l'oxyde d'éthylène d'un matériel stérilisé par les rayonnements ionisants

3.9.2.1- La formation d'éthylène chlorhydrine et d'éthylène glycol

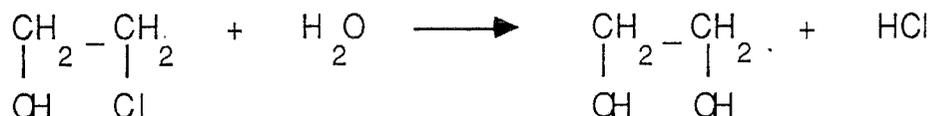
La stérilisation à l'oxyde d'éthylène d'un article radiostérilisé poserait un problème dans le cas des matériels constitués de polymères chlorés, tels que le PVC (107).

En effet, le PVC libère des chlorures, et cette libération peut être accentuée en cas de radiostérilisation.

L'acide chlorhydrique formé va réagir avec l'oxyde d'éthylène, et former l'éthylène chlorhydrine selon la réaction suivante :



L'éthylène chlorhydrine, en présence d'eau, se transforme rapidement en éthylène glycol selon la réaction :



Ainsi, l'acide chlorhydrique formé peut de nouveau réagir avec l'oxyde d'éthylène et donner une nouvelle molécule d'éthylène chlorhydrine.

Notons que l'éthylène glycol peut également provenir de l'hydrolyse directe de l'oxyde d'éthylène en présence d'eau.

Enfin, les taux retrouvés d'éthylène chlorhydrine semblent être augmentés lorsque les polymères ont subi une préirradiation.

Mais, le moment et le mode de formation de l'éthylène chlorhydrine restent hypothétiques (in 99).

Un certain nombre d'accidents observés avec du matériel médico-chirurgical stérilisé par l'oxyde d'éthylène ont été incriminés à l'éthylène chlorhydrine et/ou à l'éthylène glycol. (33)

Ainsi, de l'éthylène chlorhydrine a pu être retrouvé dans des cathéters cardiaques chez des malades présentant des symptômes tels que hypothermie, douleurs thoraciques et ischémie cardiaque.

Mais il semble que, contrairement à certaines affirmations, l'éthylène chlorhydrine puisse être éliminé de matériaux à base de PVC sans trop de difficultés (in 99).

3.9.2.2- Exemple : influence d'une stérilisation par rayonnements γ suivie d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène sur l'apparition d'éthylène glycol et d'éthylène chlorhydrine dans des matériaux en PVC (73)(99)

DE SEILLE et coll. (73) ainsi que GOULLET (99) ont montré que les matériaux étudiés (PVC) contenaient toujours des résidus d'éthylène chlorhydrine et d'éthylène glycol, après stérilisation à l'oxyde d'éthylène et sans préirradiation.

L'irradiation préalable semble augmenter la teneur résiduelle en éthylène chlorhydrine.

Sa cinétique de formation l'emporte toujours sur sa cinétique d'élimination.

Il apparaît enfin que des teneurs résiduelles non négligeables en éthylène chlorhydrine et éthylène glycol, subsistent après une période d'aération plus ou moins longue.

Ces teneurs peuvent être largement supérieures aux teneurs limites fixées par la F.D.A. : un contrôle strict s'impose donc.

3.9.3- La stérilisation par l'oxyde d'éthylène de matériaux à base de PVC ayant été exposés aux rayons X (in 99)

Dans la circulaire du 7 décembre 1979, figure au d) du premier paragraphe :

" En aucun cas, on ne doit stériliser à l'oxyde d'éthylène des matériaux en matière plastique chlorée (PVC) préalablement traités par les radiations ionisantes, ni exposer aux rayons X ces mêmes matériaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène. "

Ainsi, il ne serait pas possible d'utiliser ce type de matériaux (cathéters par exemple) dans le cadre de la radiologie!

Ce problème a été soumis à la Commission Nationale de la Pharmacopée.

Il faut en fait comprendre la phrase comme suit :

" En aucun cas, on ne doit stériliser à l'oxyde d'éthylène des matériaux en matière plastique chlorée (PVC) préalablement traités par des radiations ionisantes, ni exposer aux rayons γ ces mêmes matériaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène. "

Cependant, les doses reçues par un patient lors d'une investigation radiologique sont extrêmement faibles par rapport aux doses de radiostérilisation (de 1 à 5 rad) ; elles ne peuvent altérer les matières plastiques.

3.10- Discussion

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est le procédé utilisé pour stériliser les matières plastiques, matériaux dits thermosensibles, et notamment le matériel médico-chirurgical en PE, PP, PU...

Cette technique a été appréhendée pour la restérilisation de matériel comme les cathéters de dilatation.

D'après cette étude bibliographique, la restérilisation ne semble pas poser de problèmes.

Mais un certain nombre de questions peuvent se poser à ce sujet.

L'oxyde d'éthylène est actif sur certains virus ; l'est-il sur le virus du S.I.D.A.?

Il semble qu'il n'existe pas actuellement d'étude sur ce sujet.

Nous pouvons cependant supposer que, du fait de la grande fragilité de ce virus, il soit effectif que le H.I.V. soit détruit par une stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Une stérilisation (par quelque méthode que ce soit) se fait toujours sur des matériels dont le taux de contamination initiale est faible voire nul.

Or, on ne peut connaître ce taux dans le cadre d'une réutilisation.

Les conditions opératoires de nettoyage sont alors à redéfinir avant de valider le contrôle de stérilité envisagé pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Après une série de stérilisations, suffisamment espacées pour respecter les temps de désorption, existe-t-il une accumulation d'oxyde d'éthylène résiduel?

Cela oblige à envisager des dosages réguliers sur le matériel désorbé.

Mais quelle méthode de dosage utiliser?

En effet, la méthode de la Pharmacopée ne permet pas de faire des dosages précis et objectifs ; les méthodes chromatographiques sont performantes au niveau analytique, mais mal utilisées au niveau du protocole d'extraction.

Or, la précision dans de tels résultats est importante pour la sécurité du malade.

De plus, pour la désorption d'un cathéter, il faut tenir compte des différents types de plastiques entrant dans sa composition (certains absorbent plus que d'autres).

Or, il est rare de connaître cette composition.

A moins de faire une étude systématique par identification des plastiques par pyrrolyse couplée à la C.P.G..

D'autre part, il faut envisager également le dosage des produits de transformation de l'oxyde d'éthylène : éthylène chlorhydrine et éthylène glycol, l'accumulation des taux résiduels d'oxyde d'éthylène entraînant celle de ces produits.

Quant à la qualité du matériau utilisé dans la fabrication de ces cathéters, elle reste le principal problème pour la restérilisation.

En effet, l'étude bibliographique nous a permis d'aborder le problème particulier lié à la stérilisation et la restérilisation des matériaux en PVC.

Nous savons que ce type de matériau subit une déformation mécanique lors d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

La plupart des cathéters actuellement commercialisés sont en PE mais le ballonnet de dilatation est, lui, en PVC et ce pour un grand nombre de cathéters.

En outre, ce cathéter (cathéter en PE/ballonnet en PVC) a été stérilisé une première fois par des rayons γ .

Cela nous amène à deux réflexions : la restérilisation par l'oxyde d'éthylène de ces cathéters n'est pas envisageable du fait du risque accru de formation d'éthylène chlorhydrine et d'éthylène glycol ; cela éliminerait d'emblée un certain nombre de cathéters d'un protocole éventuel de réutilisation.

Mais, nous resterons prudents quant à cette affirmation du fait du manque de données sur la fabrication et la composition des cathéters.

D'autre part, dans le cas particulier où le ballonnet ne serait pas en PVC, et donc serait susceptible de pouvoir à nouveau subir une stérilisation à l'oxyde d'éthylène, nous ne pouvons pas préjuger de l'état de ce ballonnet après une restérilisation : conserve-t-il ses propriétés mécaniques ou sont-elles modifiées, et alors dans quelles mesures?

N'y a-t-il pas risque de rupture et dans ce cas, ne vaut-il pas mieux faire passer au second plan le souci économique de la réutilisation?

Quels sont les moyens mis à notre disposition pour effectuer de telles mesures?

Nous avons également vu qu'il n'existait pas de problème quant à l'application de rayons X sur les cathéters stérilisés à l'oxyde d'éthylène lors d'une investigation radiologique.

Qu'en est-il de l'état d'un cathéter restérilisé par l'oxyde d'éthylène, qui a subi plusieurs investigations radiologiques plus ou moins rapprochées dans le temps?

Nous pouvons suggérer un protocole d'étude à ce sujet : après avoir restérilisé un cathéter par l'oxyde d'éthylène, il serait intéressant d'analyser son comportement (modifications des propriétés mécaniques, modifications au niveau de la désorption...) après une à plusieurs expositions aux rayons X, plus ou moins rapprochées dans le temps.

Nous voyons donc qu'un certain nombre de questions restent en suspens.

La réutilisation, et ainsi, la restérilisation, ne peuvent s'envisager que si ces questions trouvent réponses.

Ainsi, nous pouvons proposer un protocole d'étude concernant le dosage d'oxyde d'éthylène résiduel au niveau des cathéters de dilatation :

- nettoyage du matériel selon le protocole déjà défini ;
- stérilisation à l'oxyde d'éthylène selon le cycle de Grenoble ;
- désorption (cycle de Grenoble) ;
- récupération de ces produits stérilisés ;
- dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel à différents niveaux (au niveau des différents embouts du cathéter, au niveau du ballonnet, des parties distale et proximale, de l'intersection des voies), et à différentes températures : il serait intéressant de travailler à basse température pour obtenir une estimation de la quantité d'oxyde d'éthylène, et à haute température pour extraire la totalité du gaz.

Mais il faut avant tout connaître la structure exacte du matériel exploité.

La méthode utilisée serait la méthode head-space.

Il serait possible d'envisager ce dosage à la suite de plusieurs restérilisations du même cathéter (en reprenant les morceaux "dosés" et en leur faisant subir de nouvelles stérilisations) afin de vérifier l'accumulation ou non des taux résiduels.

Les courbes de désorption de certains plastiques peuvent dès lors nous montrer ce à quoi s'attendre pour des matériaux fixant plus ou moins fortement l'oxyde d'éthylène tels que PVC, PE...(figures 16 et 17)

Mais, il faudrait discuter de la nécessité d'inclure dans ce protocole, les cathéters contenant du PVC, et ceux ayant été préalablement irradiés.

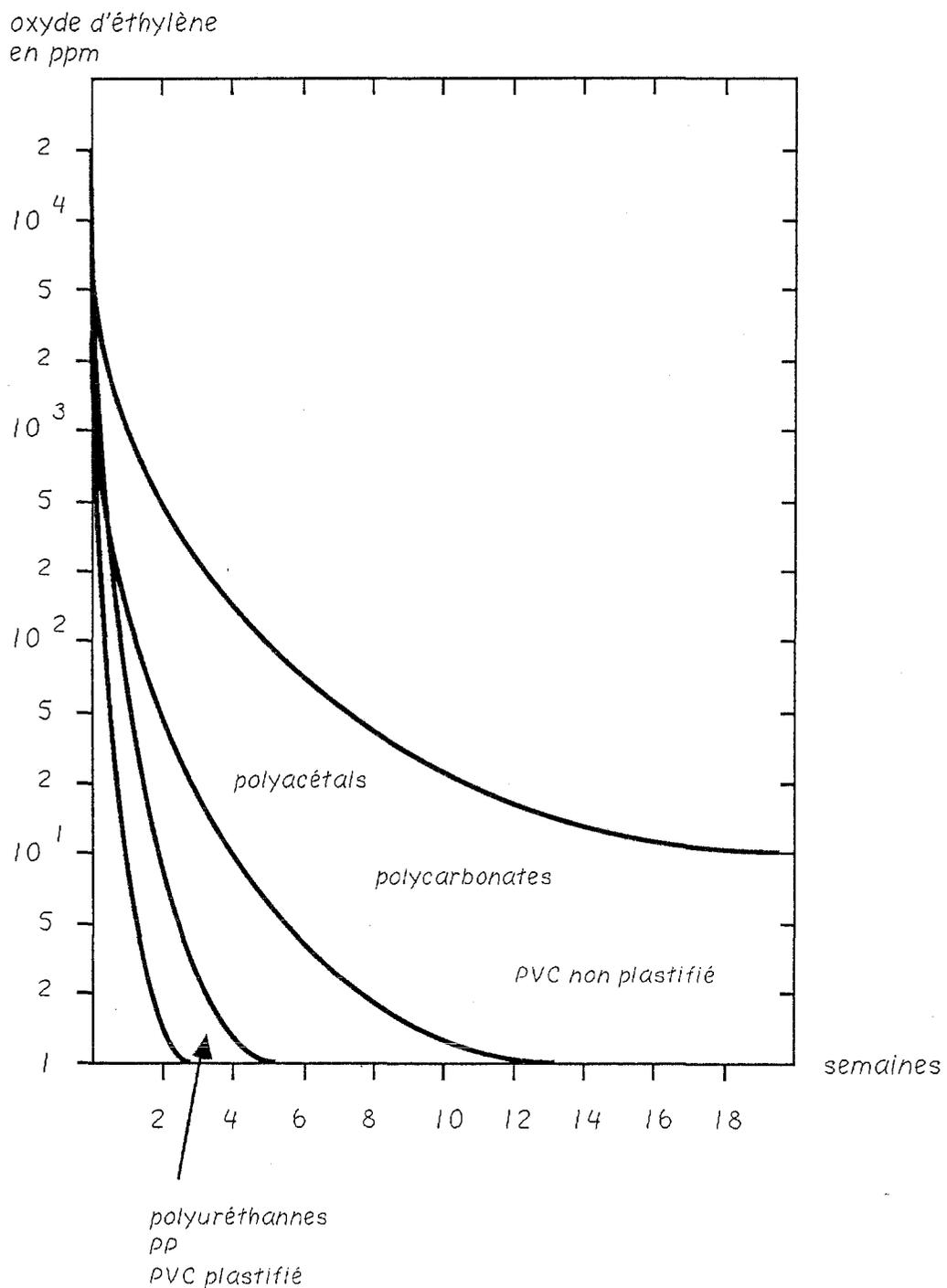
Enfin, une dernière étude pratique pourrait être mise en place, celle des résidus tels que l'éthylène chlorhydrine qu'il serait intéressant de doser, surtout après plusieurs restérilisations d'un même cathéter.

4- CONCLUSION

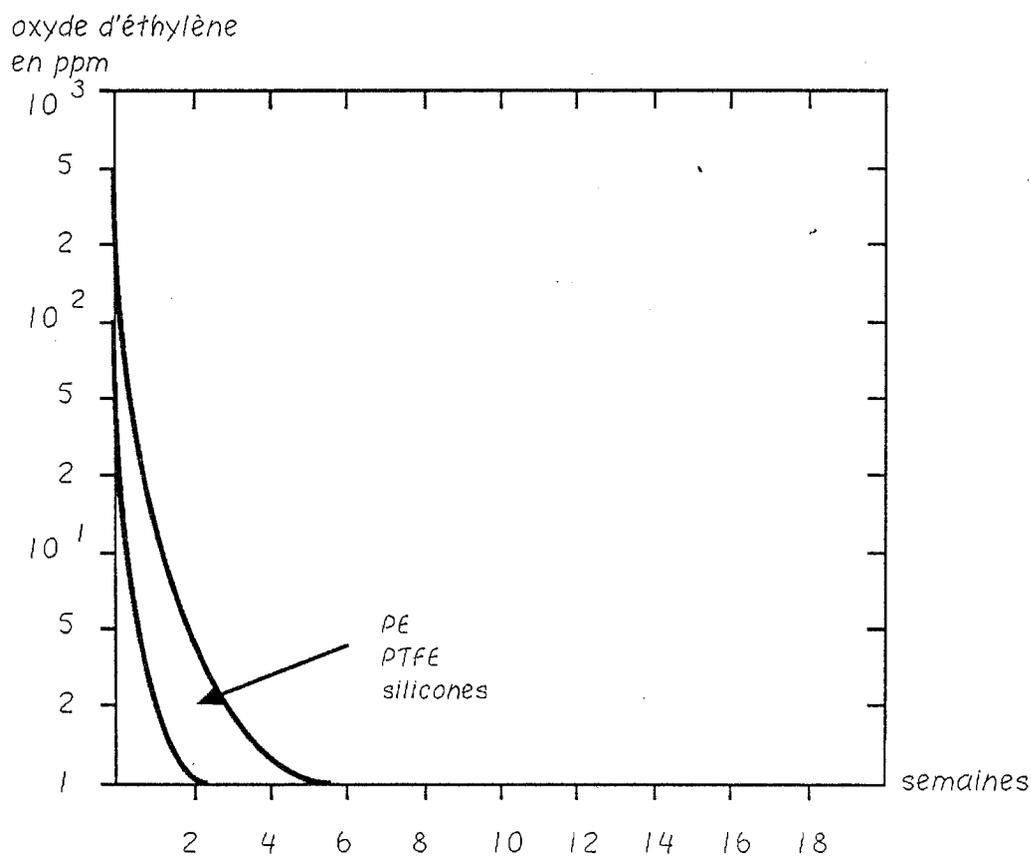
Le concept "assurance de stérilité" qui s'est développé dans l'industrie médicale s'applique en partie à une activité : la stérilisation.

La responsabilité des produits stériles représente un domaine qui fait largement appel aux directives de la Pharmacopée française, mais dont l'importance rejaillit sur tout l'hôpital, et plus particulièrement sur le Pharmacien Hospitalier.

- Figure 16 : Courbes de désorption de l'oxyde d'éthylène de différents polymères de synthèse fixant fortement ce gaz (>2000 ppm) - d'après ARNAUD et coll. (12)



- Figure 17 : Courbes de désorption de l'oxyde d'éthylène de différents polymères de synthèse fixant faiblement ce gaz (<500 ppm) - d'après ARNAUD et coll. (12)



L'assurance de stérilité dépend de deux facteurs :

- la détermination de la contamination initiale,
- la validation du procédé.

Lors de cette étude, nous avons noté que les contrôles effectués pendant et après une stérilisation entraînent dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Nous avons insisté sur l'importance du rôle du conditionnement du matériel médico-chirurgical : il assure le maintien de la stérilité jusqu'à son utilisation par le personnel soignant.

Ainsi, le concept "assurance de stérilité" est couplé à celui "d'assurance de qualité", c'est-à-dire le respect du malade et sa sécurité.

Enfin, nous avons abordé en détail la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

La stérilisation à la vapeur reste cependant la méthode utilisée chaque fois que cela est possible.

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène demeure une méthode industrielle, qui lorsqu'elle est utilisée à l'hôpital, doit être effectuée par un personnel compétent, et faire l'objet de contrôles complets et réguliers.

En outre, c'est une méthode coûteuse.

Mais elle s'avère irremplaçable pour un certain type de matériaux : les hauts polymères de synthèse.

Le but de cette étude bibliographique était d'envisager les différents points liés à la stérilisation par l'oxyde d'éthylène : la technique-même, la toxicité du gaz et de ses produits de transformation, les contrôles de l'oxyde d'éthylène résiduel et les différentes méthodes actuellement utilisées, le phénomène de désorption qui conditionne l'utilisation du matériel médico-chirurgical stérile.

Nous avons également noté son influence chimique sur le matériau, et notamment la formation d'éthylène chlorhydrine et d'éthylène glycol toxiques.

Nous avons abordé le problème qui nous préoccupe directement c'est-à-dire la restérilisation ou encore la réutilisation du matériel médico-chirurgical, notamment des cathéters de dilatation : un certain nombre de cathéters semblent dès à présent devoir être éliminés d'un tel protocole du fait de leur composition en PVC et des risques inhérents à la restérilisation d'un tel matériau.

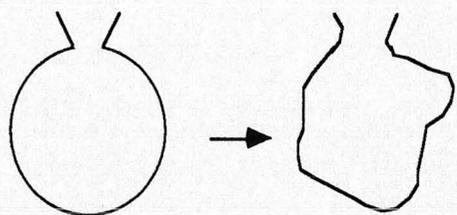
Nous pouvons alors suggérer un certain nombre d'expérimentations à mettre au point : l'étude de l'impact des rayons X sur la qualité du matériel (à mettre en rapport avec le programme de recherche relatif aux propriétés mécaniques du cathéter), les dosages d'oxyde d'éthylène et d'éthylène chlorhydrine, l'infirmité ou la confirmation de l'accumulation des taux résiduels par des dosages sur un matériel x fois stérilisé.

Ainsi, *"la stérilité du matériel n'est qu'un maillon de la chaîne de l'hygiène hospitalière, cette chaîne n'a la force que de celle du maillon le plus faible."* (36)

Nous avons remarqué que, dans les chapitres précédents, un point commun important se détachait des discussions relatives à chaque paramètre : l'étude des propriétés mécaniques.

Nous allons, ainsi, aborder le chapitre concernant le comportement des matières plastiques.

4.5. Comportement et vieillessement des matières plastiques



Nous avons vu, dans le chapitre intitulé "**Les cathéters de dilatation**", que les matières plastiques prenaient une part importante dans la constitution du matériel médico-chirurgical.

Le vieillissement des plastiques est une notion et un souci connus de tous les industriels.

Mais qu'en est-il du matériel médico-chirurgical appelé à être réutilisé, à subir un, voire plusieurs nettoyages, puis une, voire plusieurs stérilisations? Cette question se pose pour les cathéters de dilatation.

Une courte étude bibliographique sur le comportement des matières plastiques permettra de situer le sujet.

1- COMPORTEMENT DES MATIERES PLASTIQUES

Au contact des liquides ou des gaz, le comportement des matières plastiques varie suivant leur nature et leur composition. Il peut y avoir diffusion, absorption avec gonflement, ou gélatinisation, dissolution ou destruction selon l'agressivité des produits en présence.

1.1- Hémocompatibilité

Nous avons déjà abordé ce sujet dans le premier chapitre.

Rappelons que l'hémocompatibilité d'un biomatériau, qui exprime sa tolérance par le système de défense non spécifique, résulte d'interactions avec des éléments cellulaires (polynucléaires, macrophages, plaquettes, érythrocytes...), des protéines (enzymes des systèmes de coagulation, de fibrinolyse...) ou des médiateurs chimiques (sérotonine, catécholamines d'origine plaquettaire, histamine, héparine...).
(in 160)

La tolérance chronique d'un biomatériau implanté dans l'organisme (contact du sang) résulte d'un équilibre entre l'activation des médiateurs biologiquement actifs (thrombine, plasmine...), et leur inhibition-épuration.

La complication essentielle est la thrombogénèse, qui représente ainsi un aspect important de l'hémocompatibilité.

La formation d'un thrombus apparaît comme l'une des conséquences normales entre le sang et une surface artificielle.
(in 160)

Des études sont en cours qui permettront de préciser si l'adjonction ou non d'héparine ou d'agents anticoagulants améliorent la biocompatibilité.

Un certain nombre d'interactions entre le sang et les surfaces artificielles, telles que les matières plastiques, peuvent apparaître :

- l'adsorption des protéines : la mise en jeu de ce phénomène dépend du matériau et des protéines
- l'activation de la coagulation à l'interface sang/surface artificielle
- l'activation des protéines du complément à l'interface sang/surface artificielle
- des modifications des plaquettes et leucocytes dans l'interaction sang/biomatériau.

R. ELOY et coll. décrivent les méthodes permettant d'évaluer l'hémocompatibilité. (in 160)

1.2- Interactions matières plastiques/médicaments

Il y a mise en jeu de trois phénomènes fondamentaux (in 160)(in 161) :

- l'adsorption : premier contact de la molécule avec la surface de la paroi ;
- l'absorption : pénétration de la molécule dans l'épaisseur de la matière plastique ;
- la perméation : traversée de la paroi du contenant par des molécules de la solution.

Y. ARNAUD et coll. (in 160) ont étudié un grand nombre de médicaments, dont certains sont employés lors de la dilatation coronarienne : l'héparine et les dérivés nitrés.

1.2.1- L'héparine

Il ne semble pas qu'un phénomène de fixation de l'héparine puisse être envisagé avec les plastiques.

Notons que l'étude de cette macromolécule naturelle a été faite sur des contenants de gros volume et des seringues, mais pas sur des tubulures.

La perte d'activité constatée correspond à une durée longue (plus d'une semaine).

Rappelons que le cathétérisme lors de la dilatation dure en moyenne 1 heure.

1.2.2- Les dérivés nitrés

La perte de nitroglycérine a été constatée avec des cathéters en PVC.

La fixation des dérivés nitrés dépendrait du nombre de groupements NO_2 que le médicament contient (163)

Mais interviennent également la nature et la quantité du plastifiant sur la fixation des principes actifs. (109).

1.2.3- Résumé

Les matériaux en PVC interagissent très fortement.

A moindre titre, le PE doit être utilisé avec discernement.
(in 160)

1.3- Vieillessement des matières plastiques

Comme pour la plupart des matériaux, les propriétés des matières plastiques évoluent assez souvent d'une manière défavorable et irréversible en fonction du temps. (in 160)

Différentes causes sont à l'origine de ce vieillissement : tensions internes, actions de différents produits chimiques ou non, effet des contraintes naturelles...

1.3.1- Manifestations du vieillissement (in 161)

1.3.1.1- *La perméabilité*

La perméabilité d'une paroi en matière plastique dépend de trois caractéristiques du gaz ou du liquide qui traverse la dite paroi : la taille, la forme et la polarité des molécules du milieu migrant.

Des facteurs extérieurs interviennent également : la pression (la constante de diffusion augmente avec la pression du gaz), et la température (la perméabilité augmente avec la température).

1.3.1.2- *La fissuration*

Ces "fractures", souvent localisées, peuvent être occasionnées par une évolution lente de la composition ou de la structure de la matière macromoléculaire, sous l'effet d'agents tels que des contraintes chimiques, thermiques ou mécaniques.

Des trous, des vides et des microfissures existent au sein de la matière plastique.

Ces structures discontinues conduisent, sous l'effet d'une contrainte mécanique, à l'amorce d'une rupture.

Ainsi, la structure de la matière plastique est un facteur très important de la fissuration, facteur pouvant être amplifié par la présence de liquide.

Notons que les agents tensioactifs provoquent avec certaines matières plastiques une fissuration rapide. Il existe un grand nombre de méthodes de mesure de la sensibilité à la fissuration : citons la méthode normalisée aux Etats-Unis, ASTM 1093, ou en France, NF T 511-70.

1.3.1.3- Fluage, relaxation et fatigue

Les objets en matière plastique, soumis à un effort mécanique, se déforment comme tous les corps, quelle que soit la matière qui les constitue.

1.3.1.3.1- Le fluage

Le fluage est une déformation irréversible qui subsiste lors de l'application d'une contrainte mécanique sur un objet en matière plastique après la suppression de cette charge, ceci après un temps suffisant.

1.3.1.3.2- La relaxation

La relaxation est le relâchement d'une contrainte en fonction du temps, à déformation constante.

C'est-à-dire qu'une matière plastique dont les dimensions ne peuvent varier, voit la contrainte qui lui est imposée diminuer avec le temps.

1.3.1.3.3- *La fatigue*

Il faut en tenir compte quand l'objet est soumis à des contraintes alternées et répétées.

Sa limite correspond à la contrainte maximum, générale et alternative que l'objet peut subir indéfiniment sans se rompre.

1.3.2- Causes du vieillissement (in 160)

1.3.2.1- *La chaleur*

Une élévation de température faible mais répétée, peut entraîner une fatigue de la matière plastique allant jusqu'à la fissuration.

1.3.2.2- *L'atmosphère ambiante*

Il s'agit de tous les produits gazeux, liquides ou solides, en contact avec le matériau.

L'eau peut agir en déplastifiant le matériau.

Les tensioactifs dissolvent les zones amorphes des matières plastiques d'où les fissurations retrouvées sur les PE.

1.3.2.3- Les rayonnements

Ils agissent en fonction de leur énergie c'est-à-dire dans l'ordre décroissant : rayons cosmiques, rayons γ , rayons X, ultra-violets, lumière visible.

Ainsi, ils provoquent une dégradation, une réticulation pouvant entraîner la diminution des propriétés mécaniques, une fissuration superficielle.

1.3.2.4- Les contraintes mécaniques

cf le fluage.

1.3.2.5- Les tensions internes

Elles apparaissent lors de la fabrication des matières plastiques, et provoquent des déformations, des fissurations ou des ruptures.

L'adjonction de stabilisants peut pallier ces inconvénients.

2- DISCUSSION

La bibliographie reste relativement pauvre pour les problèmes liés au vieillissement des plastiques réutilisés.

Par définition, le type de matériel étudié ne doit pas être réutilisé.

Les contraintes (chimiques, thermiques, mécaniques...) qu'il subit, n'interviennent normalement qu'une fois.

Or, nous envisageons ici la réutilisation de ce matériel.

Les cathéters de dilatation subissent d'énormes contraintes physiques (inflation et déflation, parfois deux à trois fois de suite, du ballonnet), et un réemploi de ce matériel ainsi manipulé peut amener bien des surprises.

Le ballonnet semble être le point faible du cathéter étant donné que c'est lui qui subit le plus de contraintes : son inflation jusqu'à 8 atmosphères, inflation parfois répétée du fait de l'échec de la première, entraîne forcément des modifications au niveau de ses qualités mécaniques.

Les fabricants de ce type de matériel font subir un grand nombre de tests avant la mise sur le marché, notamment des tests relatifs à l'éclatement du ballon.

Mais nous butons toujours sur le même problème : ces tests sont faits sur des cathéters neufs. Qu'en est-il de cathéters déjà utilisés?

Enfin, l'étude bibliographique a montré que certains tensioactifs entraînaient une fissuration rapide des plastiques.

Or, nous envisageons le nettoyage du matériel avec des détergents contenant des agents tensioactifs.

Il serait intéressant, en effet, d'étudier l'état du ballonnet après utilisation.

Des fissurations peuvent apparaître, s'approfondir (contraintes mécaniques, température, liquide...).

Nous pouvons suggérer un protocole dont l'objectif serait d'étudier l'impact de l'action du désinfectant-détergent sur la qualité du matériau au bout de 1, 2, 3 utilisations du cathéter.

Ainsi, il serait possible d'étudier les propriétés mécaniques du cathéter (surtout du ballonnet) : travail sur le profil du ballon, sur la qualité du matériau, sur l'accentuation ou non des fissurations... Cette étude est envisageable grâce à un appareil du type DMTA ou "Dynamic Mechanical Thermal Analyser", permettant d'observer les déformations du cathéter suite à des mouvements sinusoïdes imposés.

Quant au ballonnet, il serait intéressant d'observer sa résistance à la pression après plusieurs utilisations, en le couplant à une seringue injectant de l'air ou du liquide.

La *figure 18* montre le protocole d'étude possible.

Nous constatons que cette étude nécessitera un grand nombre de cathéters au départ : prenons un lot de base de trois cathéters A, B, C

Pour établir un travail statistiquement significatif, il sera intéressant de travailler sur 30 cathéters soit 10 lots au départ.

Il serait envisageable de combiner à cette étude une microscopie électronique et éventuellement une angioscopie, technique permettant la visualisation de la lumière interne des vaisseaux.

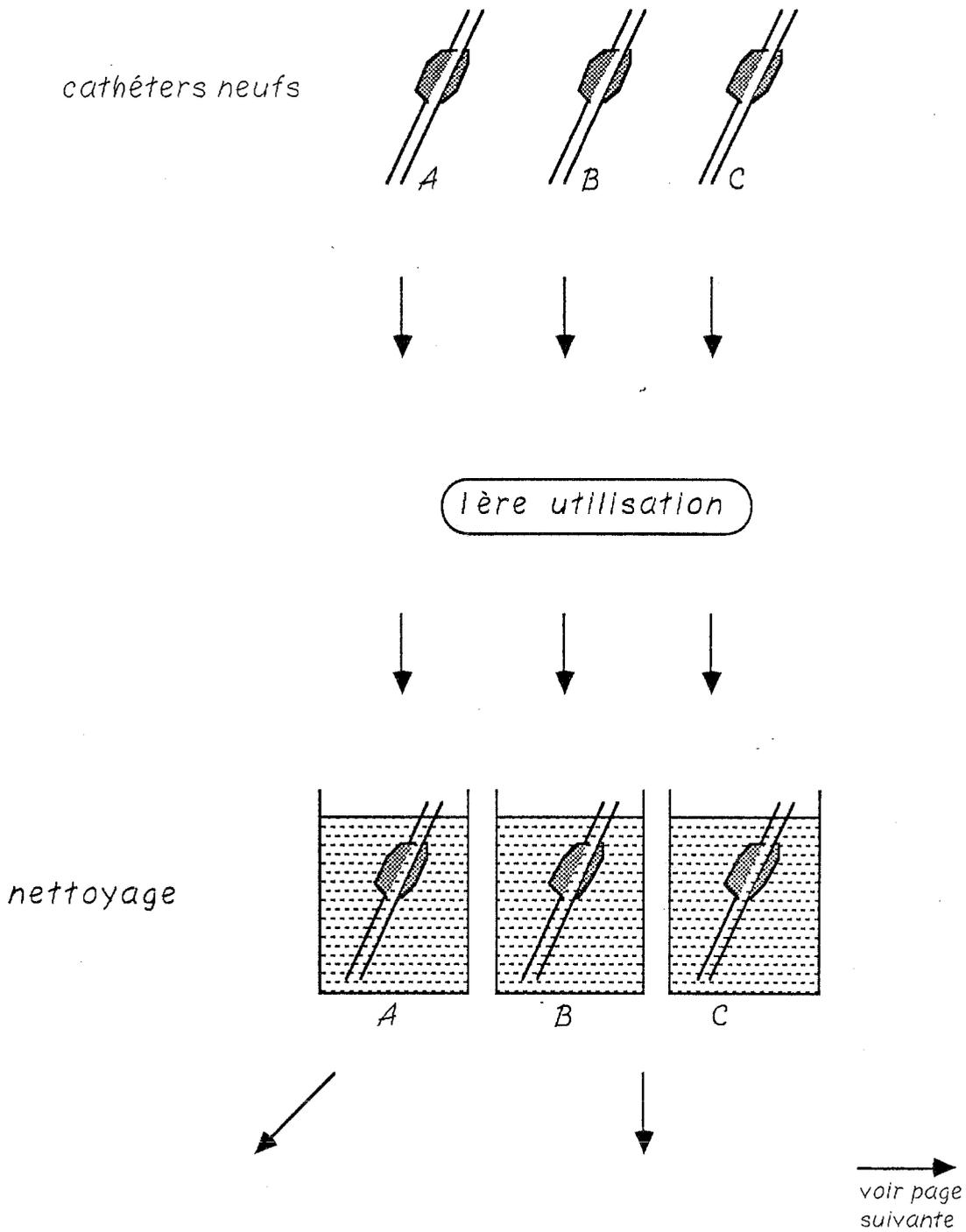
3- CONCLUSION

Avec le réemploi envisagé du matériel, l'hôpital et le Pharmacien hospitalier se trouvent confrontés au vieillissement des matières thermosensibles.

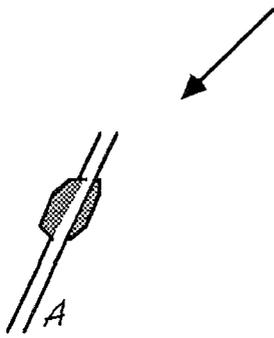
En effet, celles-ci ne sont pas éternelles, et comme tout matériau subissent de fortes contraintes.

C'est le cas des cathéters de dilatation et notamment du ballonnet.

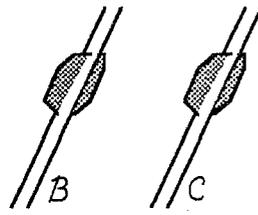
- Figure 18 : Protocole d'étude des propriétés mécaniques -



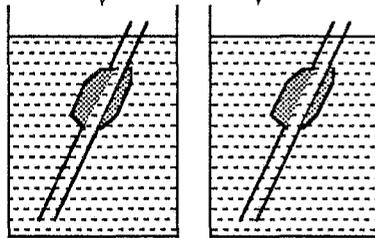
- figure 18 : suite -



étude des propriétés mécaniques



2ème utilisation



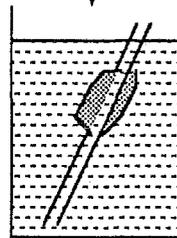
nettoyage



étude des propriétés mécaniques



3ème utilisation



nettoyage



étude des propriétés mécaniques

Nous avons, dans cette partie, étudié le comportement et le vieillissement des matières plastiques, et avons pu constater que fissurations, perméabilité, fluage et fatigue, étaient des manifestations courantes sur ce type de matériaux.

Qu'en est-il des matériaux réutilisés?

Des études pratiques les concernant devraient être envisagées (état des plastiques entrant dans la composition des cathéters et ballons après plusieurs nettoyages, plusieurs stérilisations, plusieurs inflations/déflations...).

5. Travaux personnels :

Analyse spectrale de
l'opacifiant utilisé lors
de la dilatation



L'utilisation d'un produit de contraste en radiologie permet de différencier les densités naturelles des tissus environnants de l'organe ou des cavités dans lesquelles le produit de contraste est injecté ou excrété, et dont il permet de définir la morphologie.

Ces informations permettent alors une analyse diagnostique de l'organe.

Ainsi, il peut être utilisé par injection sélective dans les vaisseaux artériels pour en définir la morphologie. (81)

Son utilisation en angiographie se fait par l'intermédiaire des cathéters posés au niveau des artères (le plus souvent fémorales), et remontant jusqu'aux coronaires.

L'étude de ce produit a été motivée par le nettoyage de l'intérieur du cathéter de dilatation ; reste-il de l'opacifiant, après dilatation et nettoyage, dans la lumière du cathéter, et dans quelles proportions?

Nous nous proposons ainsi d'aborder quelques points concernant le produit de contraste utilisé en angiographie au C.H.R.U. de Grenoble, l'HEXABRIX 320[®].

Puis, nous étudierons le spectre UV de cet opacifiant et examinerons les résultats obtenus lors de l'analyse spectrale en UV sur des éluats de rinçage de cathéters utilisés et nettoyés.

1- PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

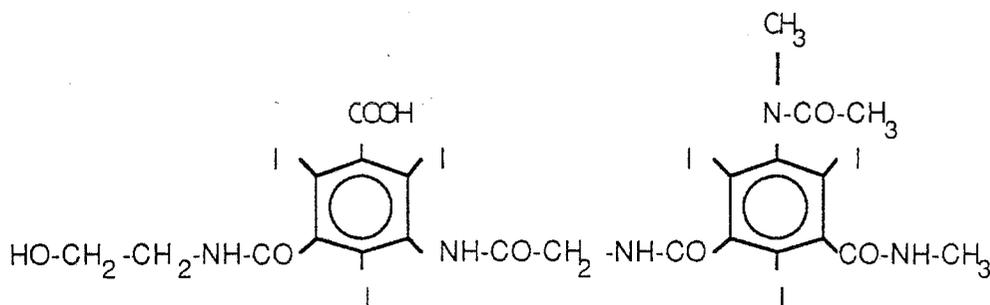
1.1- Le produit de contraste utilisé en angiographie : HEXABRIX 320® (81)

1.1.1- Structure

La formule de cette spécialité est la suivante :

ioxaglate de sodium	19,65 g
ioxaglate de méglumine	39,30 g
calciédétate de sodium	0,010 g
eau ppi	qsp 100 ml

Le principe actif (l'acide ioxaglique) a pour formule chimique :



soit : $C_{24}H_{21}O_8 N_5 I_6$

de PM = 1269

1.1.2- Renseignements analytiques (81)(174)

L'Hexabrix[®] se présente sous la forme d'une solution limpide, incolore, ou jaune pâle.

Son pH est de 7,3 et sa teneur en iode de 32%.

L'identification des constituants se fait essentiellement selon des méthodes de chromatographie en couche mince (ou CCM).

Le principe actif peut être révélé de deux façons :

- sous UV à 254 nm ;
- par pulvérisation d'une solution acide d'arsénite de sodium d'une part, et d'une solution acide de chlorure ferrique et de ferrocyanure de potassium d'autre part.

La méglumine, quant à elle, est révélée par pulvérisation d'une solution d'acétaldéhyde et de nitroprussiate de sodium d'une part, et d'une solution de carbonate de sodium d'autre part.

L'identification du sodium est faite par une réaction de précipitation.

Cet opacifiant fait partie des produits de contraste triodés injectables ioniques, de faible osmolarité, caractérisés par une hydrophilie marquée.

1.1.3- Indications

Les indications thérapeutiques sont limitées à l'urographie, l'angiographie de tous les territoires (cérébral et coronaire compris), l'arthrographie et l'examen du tube digestif.

1.1.4- Pharmacologie. Pharmacocinétique

Ces substances ne subissent pas de métabolisation et ne se lient pas aux protéines plasmatiques.

L'excrétion s'effectue exclusivement par filtration glomérulaire.

L'élimination est rapide et immédiate : 80% en 2 heures, la totalité en 24 heures.

1.1.5- Incompatibilités physico-chimiques (81)

Le dossier technique spécifie de ne pas administrer Hexabrix® avec tout autre médicament.

En particulier, tous les solutés de pH faible risquent de faire précipiter l'acide ioxaglique.

Cette cristallisation peut intervenir, même en présence de traces de produit, parfois à l'intérieur même des seringues.

Le fournisseur de cet opacifiant conseille, en cas d'injections successives de produits anesthésiques, vasodilatateurs ou autres, puis de produits de contraste - ou inversement -, d'utiliser une seringue différente pour chaque produit injecté ou de rincer les cathéters utilisés.

Ils recommandent également d'utiliser des récipients ne contenant aucune trace de détergent, donc parfaitement rincés avant emploi, les détergents risquant d'accélérer la cristallisation.

1.1.6- Toxicologie (174)

On a souvent parlé des phénomènes d'allergie à l'iode. Or ces habitudes sémantiques doivent être changées étant donné qu'on ne trouve pas d'Immunoglobulines de type E (ou *IgE*), marqueurs de l'allergie.

On parle d'intolérance aux produits de contraste iodés.

En effet, d'après le D^r BROUSSEL (166) : " *"l'allergie à l'iode" n'est pas une allergie, et l'iode n'est pas en cause.* "

Cependant, certaines manifestations toxiques, faisant suite à une injection de produit de contraste iodé, rappellent étrangement les phénomènes de type anaphylactique : rash, oedème de Quincke, toux, oedème laryngé, bronchospasme voire collapsus amenant au choc anaphylactique.

D'autres effets indésirables peuvent survenir (174) : des accidents au niveau des vaisseaux (douleurs, oedèmes parfois), des accidents de technique notamment lors de radiologie vasculaire (hématome, décollement de plaque d'athérome...), des accidents d'organes (rénaux, cérébraux, médullaire et cardiaque).

1.2- Identification

1.2.1- Généralités

Différentes techniques peuvent être mises en oeuvre pour l'identification de l'Hexabrix 320[®].

Nous avons noté les techniques de CCM : la révélation de l'acide ioxaglique peut se faire soit par pulvérisation, soit par passage sous UV à 254 nm.

De par le matériel étudié ici, il nous a semblé qu'il serait intéressant d'adapter la technique de révélation sous UV. Nous avons ainsi choisi d'effectuer des spectrométries en UV afin d'identifier le produit de contraste au sein des cathéters.

1.2.2- Rappel sur la spectrophotométrie dans l'ultraviolet (103)(173)

Elle constitue l'une des formes de la spectrophotométrie d'absorption.

Un électron, sous l'influence d'une radiation lumineuse, passe d'une orbitale à une autre, plus énergétique ; il y a absorption d'énergie et donc de lumière.

Les énergies mises en jeu varient en fonction de la longueur d'onde : on parle d'UV lointain pour des longueurs d'ondes comprises entre 100 et 200 nm, et d'UV proche pour des longueurs d'onde comprises entre 200 et 350 nm.

Quant au visible, les longueurs d'onde se situent entre 350 et 800 nm.

Le choix du solvant est très important : il tient compte du pouvoir solvant propre, de la transparence aux radiations UV, de son inertie chimique vis-à-vis des substances dissoutes.

2- PARTIE EXPERIMENTALE

2.1- Travaux préliminaires

Nous avons, dans un premier temps, étudié certains cathéters de dilatation sous microscopie optique.

Les observations faites alors ont motivé un travail sur le liquide de contraste.

2.1.1- Matériel et méthode

2.1.1.1- *Matériel*

Les cathéters récupérés sont les suivants :

- un *THRUFLEX 3* (des Laboratoires MEDTRONIC)
- un *THRUFLEX 2,5* (des Laboratoires MEDTRONIC).

Nous avons utilisé un microscope CARL ZEISS 47 50 03 99 02 avec un objectif W 10x/25.

Les autres matériels sont des bistouris Disposable Scalpels FEATHER n° 23, et une pompe Indéflator Plus ACS.

Les cathéters sont transportés dans des conditionnements préalablement stérilisés à la vapeur par la Stérilisation Centrale.

2.1.1.2- *Méthode*

Nous avons tout d'abord établi un protocole de récupération des cathéters permettant de décrire la manipulation proprement dite des cathéters, et la récupération du matériel. (*annexes 1 et 2*)

Puis, lors des dilatations coronariennes, nous avons observé et noté tout ce qui se passait au niveau du cathéter.

- *cathéter THRUFLEX 3 :*

Il a été utilisé 2 fois de suite.

. *1ère utilisation* :

Le ballon a été inflaté sur une durée de 2 minutes 30 jusqu'à 6 atmosphères.

Puis, après vérification de l'état de l'artère coronaire, il a été injecté 20 mg d'héparine en intrac coronaire.

Le cathétérisme a duré 1 heure 40.

Puis le ballon est nettoyé avec du Sékugerm[®], et mis à tremper dans une dilution à 4% de ce désinfectant-détergent.

Le temps de trempage correspond au temps de préparation du patient suivant : ce temps varie de 45 minutes à 1 heure.

Le réemploi de ce cathéter se fait après un rinçage au sérum physiologique hépariné, et un essuyage à l'aide d'une compresse stérile.

. *2ème utilisation* :

L'inflation a duré 2 mn 30 jusqu'à 6 atmosphères.

Puis, après vérification de l'état de l'artère coronaire, il a fallu inflaté une seconde fois. Cette inflation a duré 2 mn 30 jusqu'à 7 atmosphères.

Le cathétérisme a duré au total 50 minutes.

- cathéter THRUFLEX 2,5 :

Le ballon a été inflaté pendant 2 mn 30 jusqu'à 6 atmosphères.

Après vérification de la coronaire, de l'héparine a été injectée en intrac coronaire.

Le cathétérisme a duré 20 minutes.

Pour ces cathéters, la récupération a été faite de la même façon. (annexes 1 et 2)

Pour toutes les dilatations, on introduit dans le ballon et le cathéter un mélange à parts égales de sérum physiologique et d'opacifiant.

Les cathéters une fois récupérés dans les sacs, ont été amenés au laboratoire de la C.A.M.S.P. (Centrale d'Approvisionnement en Matériels Stériles et Pansements) où ils ont été observés au microscope (ballon déflaté, ballon inflaté), puis découpés afin de visualiser la lumière du cathéter.

2.1.2- Résultats

2.1.2.1- *Observation au microscope*

Nous avons retrouvé à la surface du cathéter et du ballon des cristaux translucides, des fibres textiles, et des fissures du plastique.

Il semble exister de longues taches blanches à l'intérieur du ballon.

Notons que nous n'avons pu observer de cathéters témoins (c'est-à-dire neufs) étant donné le coût de ce matériel.

2.1.2.2- *Inflation, déflation du ballon*

Il apparaît que le ballon offre une certaine résistance à l'inflation : une pression légèrement supérieure (8 à 9 atmosphères) a dû être appliquée pour obtenir le diamètre optimal.

Le ballon du cathéter *THRUFLEX 2,5* n'a pu être regonflé car ses parois étaient collabées.

2.1.2.3- *Ouverture du cathéter*

L'observation des taches blanches à l'intérieur du ballon s'est confirmée : de semblables traînées blanches ont été retrouvées dans la lumière du cathéter.

Il semble également que ces taches soient à l'origine du "collage" des parois du ballon du cathéter *THRUFLEX* 2,5.

Nous avons pu voir également les cristaux précédemment observés.

2.1.3- Discussion

Les cristaux observés seraient probablement des cristaux de chlorure de sodium (utilisé pour rincer l'intérieur et l'extérieur du cathéter).

Les fibres correspondent aux compresses dont les cardiologues se servent pour essuyer la sonde.

Quant aux taches blanches, nous avons pensé à la présence de l'opacifiant dans la lumière du cathéter.

Il semble, en effet, que ce produit de contraste présente une forte viscosité.

Une étude plus approfondie reste cependant à faire puisque seulement deux cathéters ont été étudiés.

2.2- Analyse spectrale de l'Hexabrix 320 ®

Ainsi, la découverte de ces taches blanches nous a fait supposer la présence d'opacifiant au sein du cathéter.

Le spectre UV de ce produit nous a semblé un bon moyen d'identification, facile de mise en oeuvre et tout à fait reproductible.

2.2.1- Matériel et méthode

2.2.1.1- Matériel

Pour des raisons techniques, nous avons dû utiliser deux spectrophotomètres :

- un BECKMANN ACTA[®] C III UV-visible Spectrophotometer (vitesse : 2 nm/sec),
- un PERKIN ELMER 550 SE[®] UV-visible Spectrophotometer (vitesse 60 nm/sec).

Un flacon d'Hexabrix 320[®] de 20 ml a été employé comme témoin.

Les dilutions ont été effectuées à l'aide d'eau distillée stérile apyrogène dans des fioles jaugées.

Nous avons également utilisé de l'Héparine Léo[®].

Les cathéters récupérés sont d'une part des *cathéters de coronarographie 7 F* (CORDIS), qui ont été utilisés, nettoyés (avec du SEKUGERM[®]), rincés, et séchés.

Les cathéters de dilatation sont des *OMNIFLEX* (MEDTRONIC). Ils ont subi le même sort que les cathéters de coronarographie.

Les rinçages de cathéters ont été faits grâce à des seringues stériles de 20 ml remplies d'eau distillée stérile et apyrogène.

2.2.1.2- *Méthode*

2.2.1.2.1- *Spectre de l'opacifiant*

Nous avons tout d'abord tenté d'obtenir le pic d'absorption du liquide de contraste.

Pour ce faire, il a été nécessaire d'effectuer une dilution au 1/10000 ème du produit, et d'augmenter la sensibilité de l'appareil.

2.2.1.2.2- *Spectres des liquides de rinçage des cathéters*

Pour effectuer ces spectres, nous avons, sur chaque cathéter, fait une série de rinçages à l'eau distillée, à raison de 5 ml d'eau par rinçage.

Le temps de contact cathéter/eau correspond au temps d'injection de l'eau.

L'éluat est recueilli directement dans une cuve en quartz propre et sèche.

Pour les cathéters de dilatation, il a fallu d'abord gonfler le ballonnet avec de l'eau, afin de pouvoir injecter l'eau dans la lumière du cathéter.

Rappelons que lumière et ballonnet ne communiquent pas.

Nous avons ainsi déterminé un spectre sur chaque éluat jusqu'à disparition des pics éventuels retrouvés.

2.2.2- Résultats

2.2.2.1- Spectre de l'opacifiant (planche 1)

Un pic unique montre une absorption maximum à 243 nm pour l'Hexabrix[®].

On retrouve ce pic quel que soit l'appareil utilisé.

2.2.2.2- Spectres des éluats

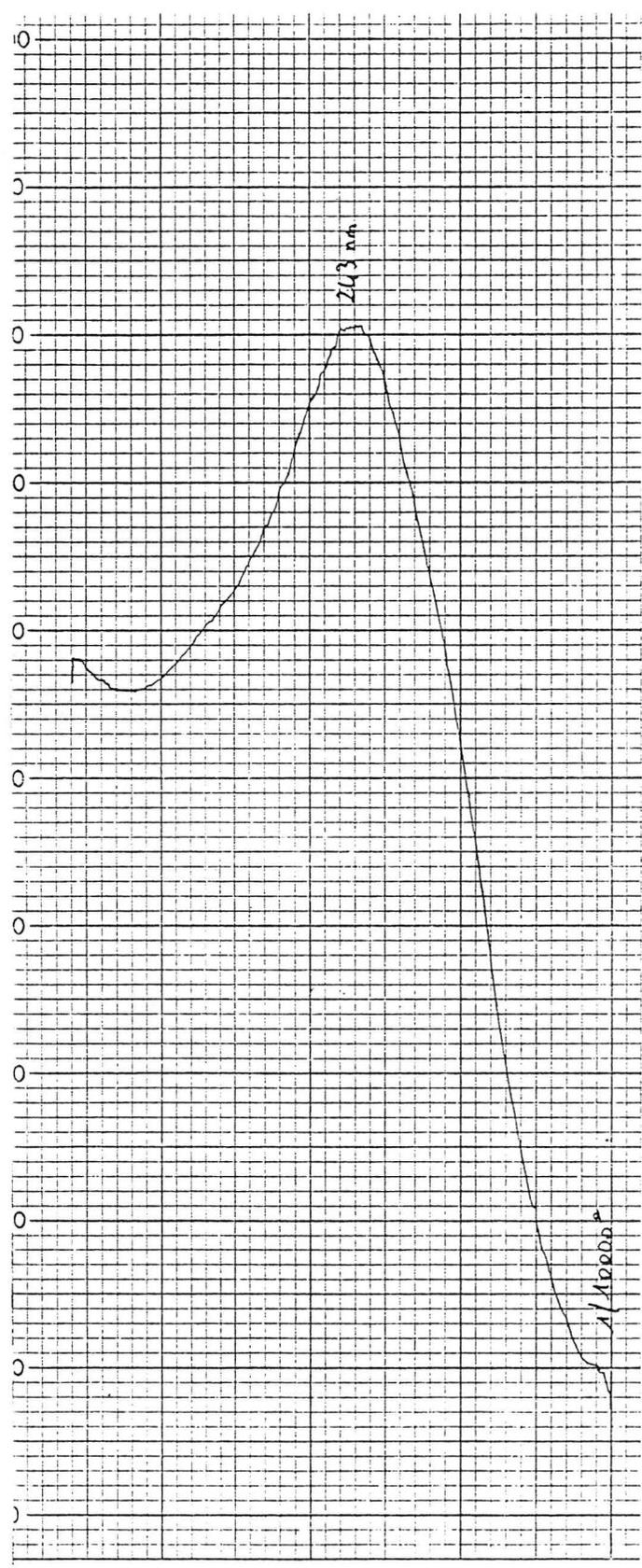
2.2.2.2.1- Cathéters de coronarographie. (planche 2) Appareil Beckmann

Un premier rinçage à l'aide de 5 ml d'eau ne donne aucun résultat significatif.

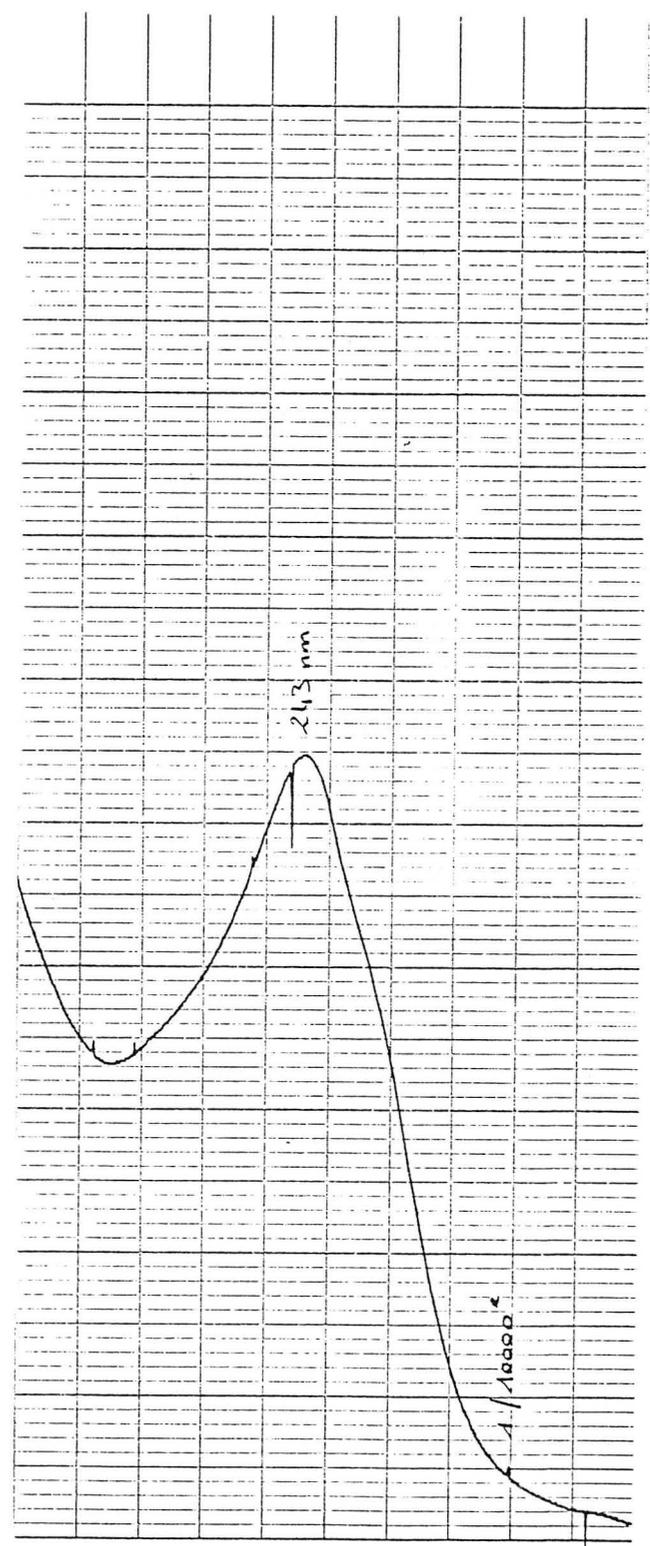
De même pour le second cathéter, le résultat est identique.

Un simple pic apparaît pour les deux à 196 nm.

SPECTRES U.V.
DE
L'HEXABRIX*

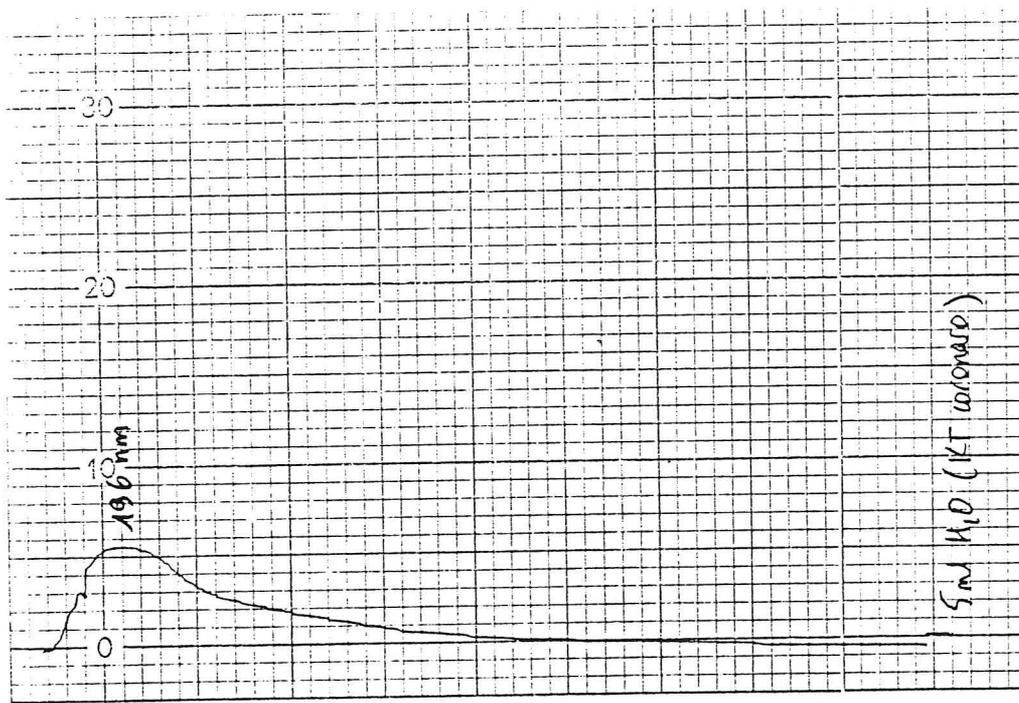


Appareil Beckman

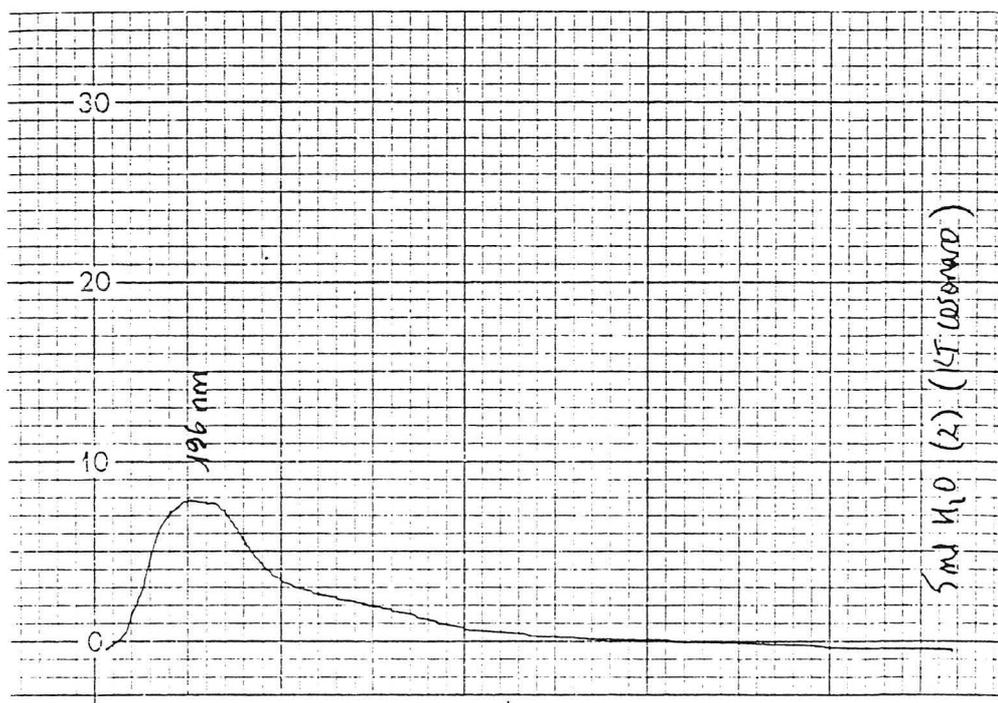


Appareil Perkin-Elmer

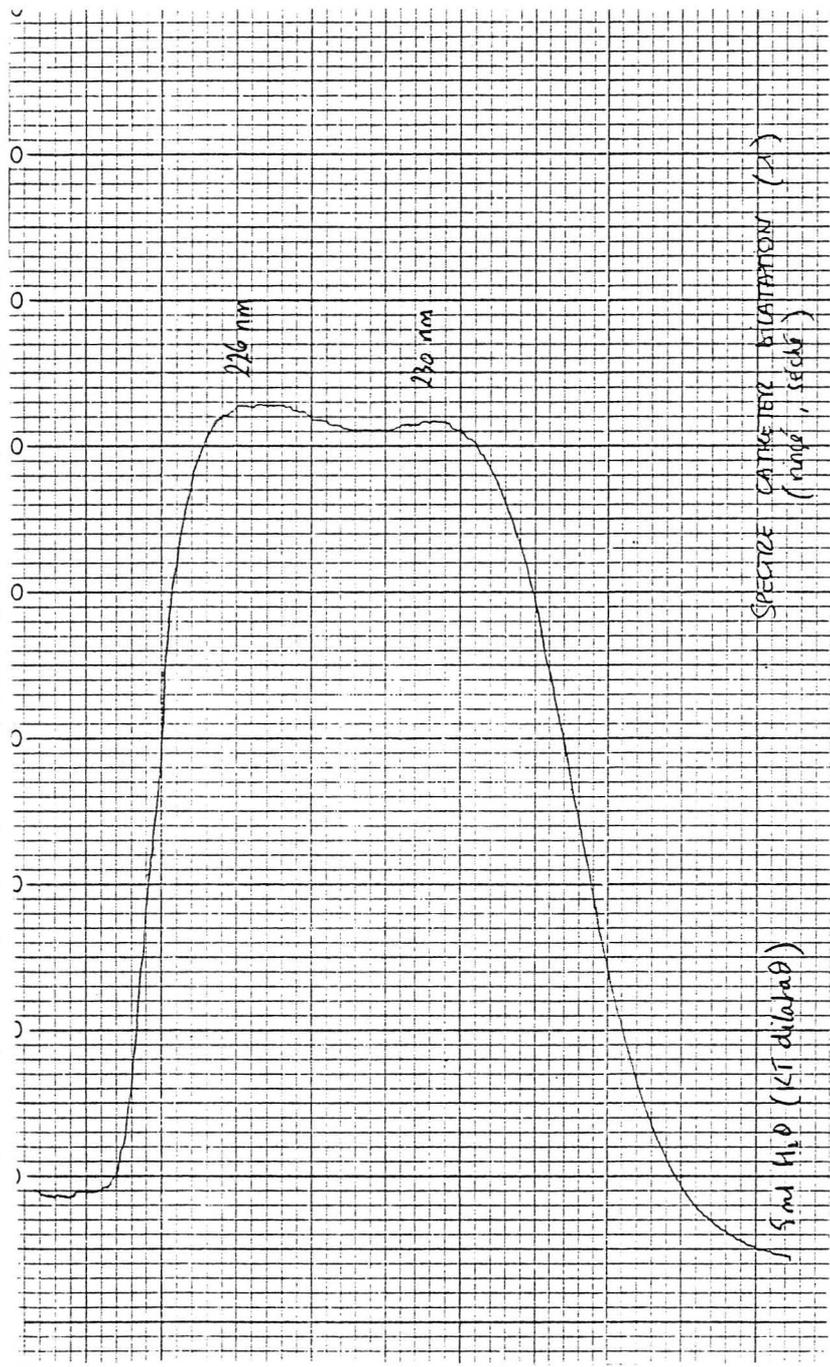
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE CORONAROGRAPHIE
appareil Beckman



1er rinçage

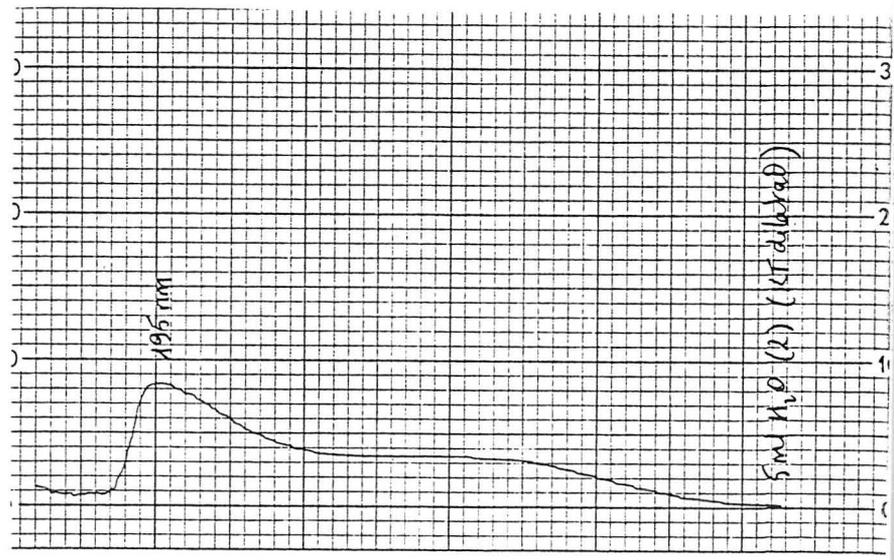


2ème rinçage



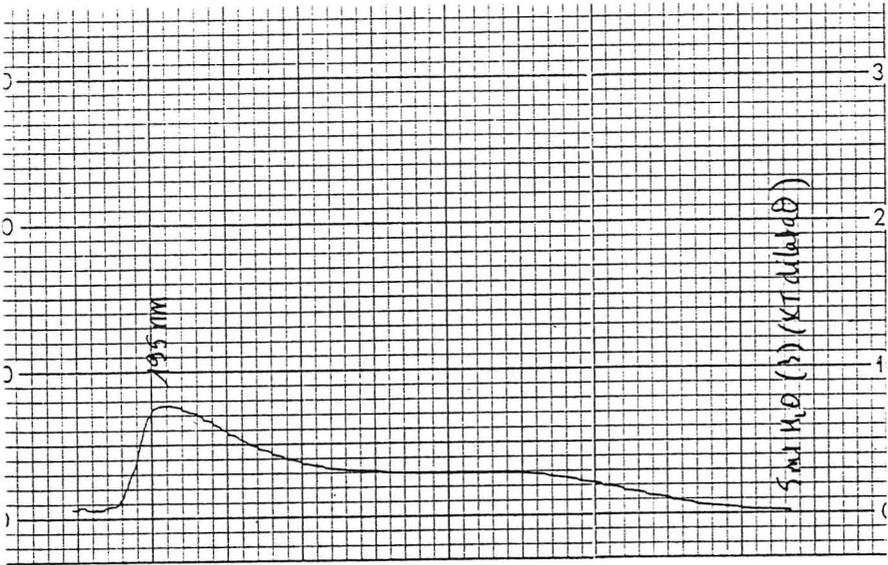
SPECTRES U.V. DU CATHETER DE DILATATION n° 1
appareil Beckman

1er rinçage

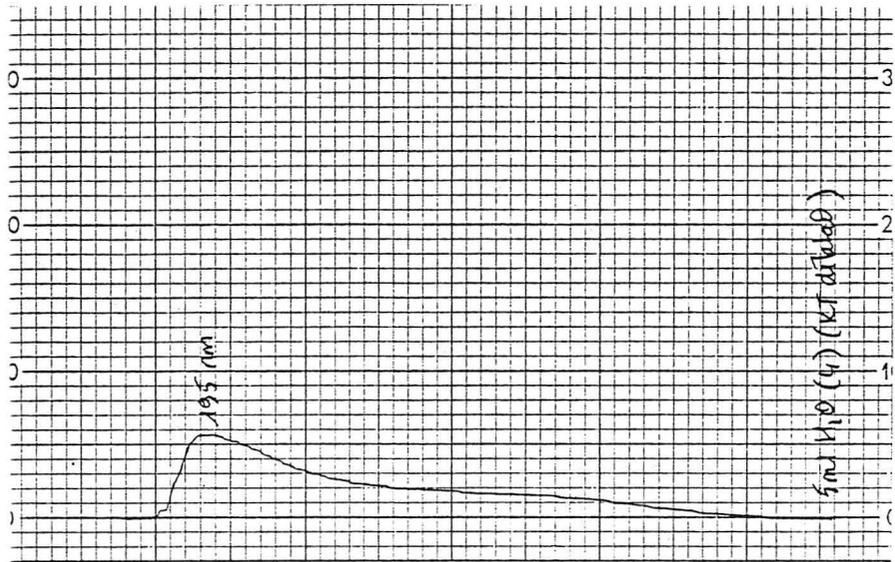


2ème rinçage

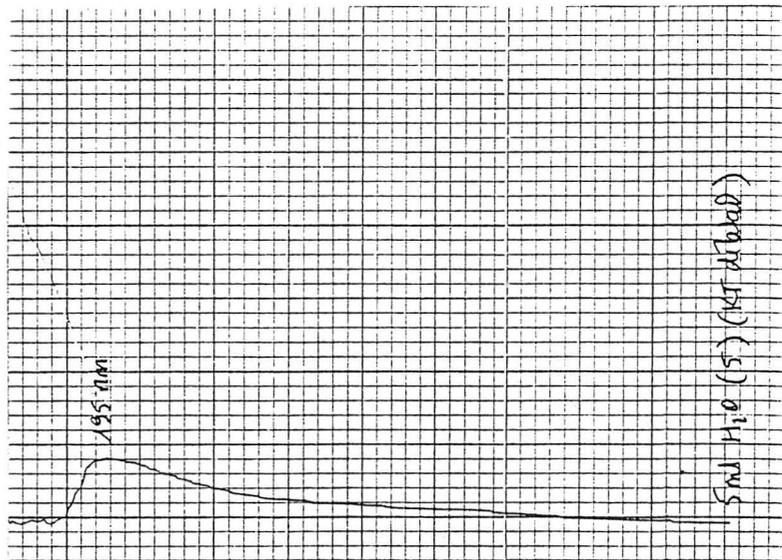
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 1
appareil Beckman



3ème rinçage

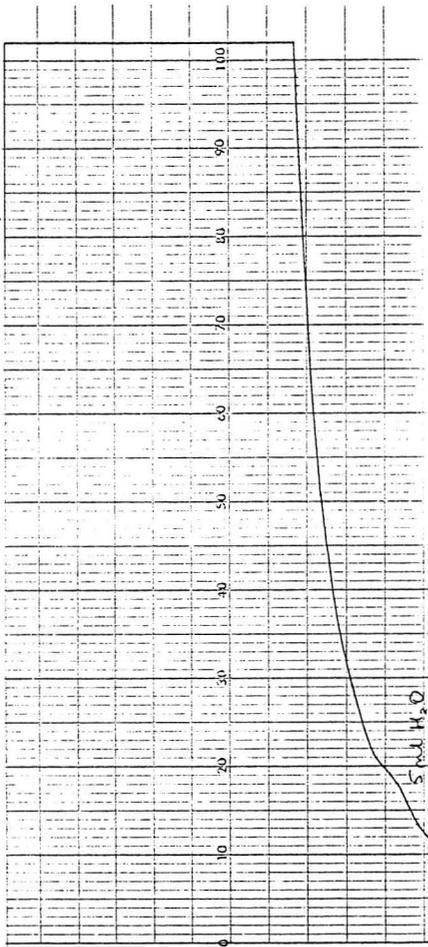


4ème rinçage

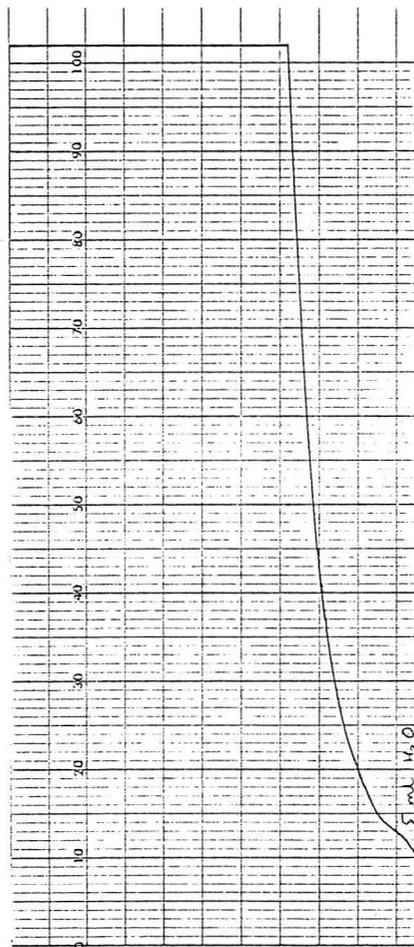


5ème rinçage

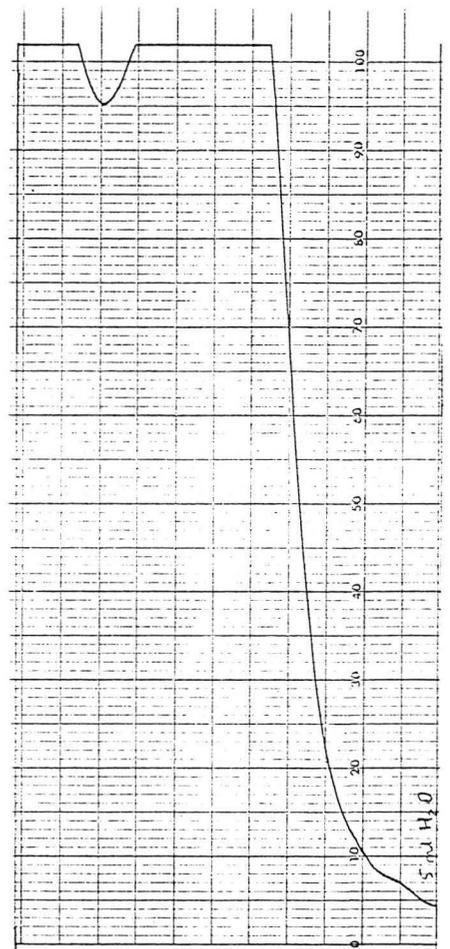
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 2
appareil Perkin-Elmer



2ème rinçage

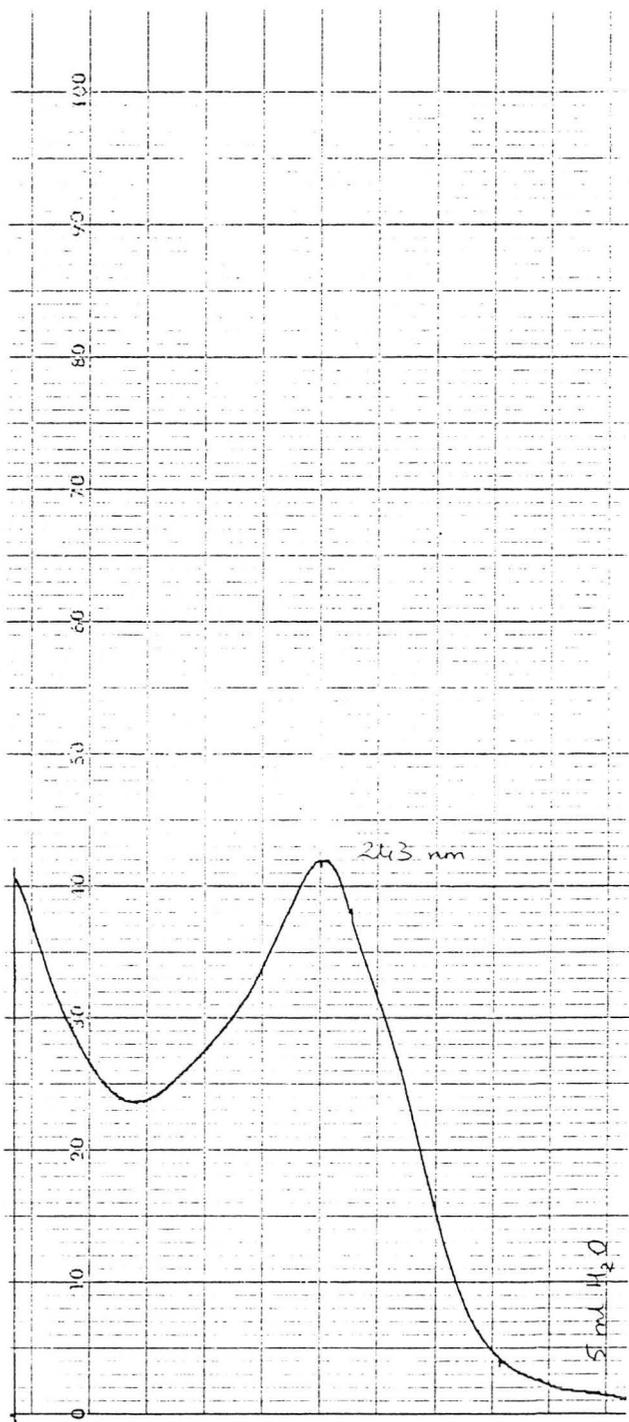
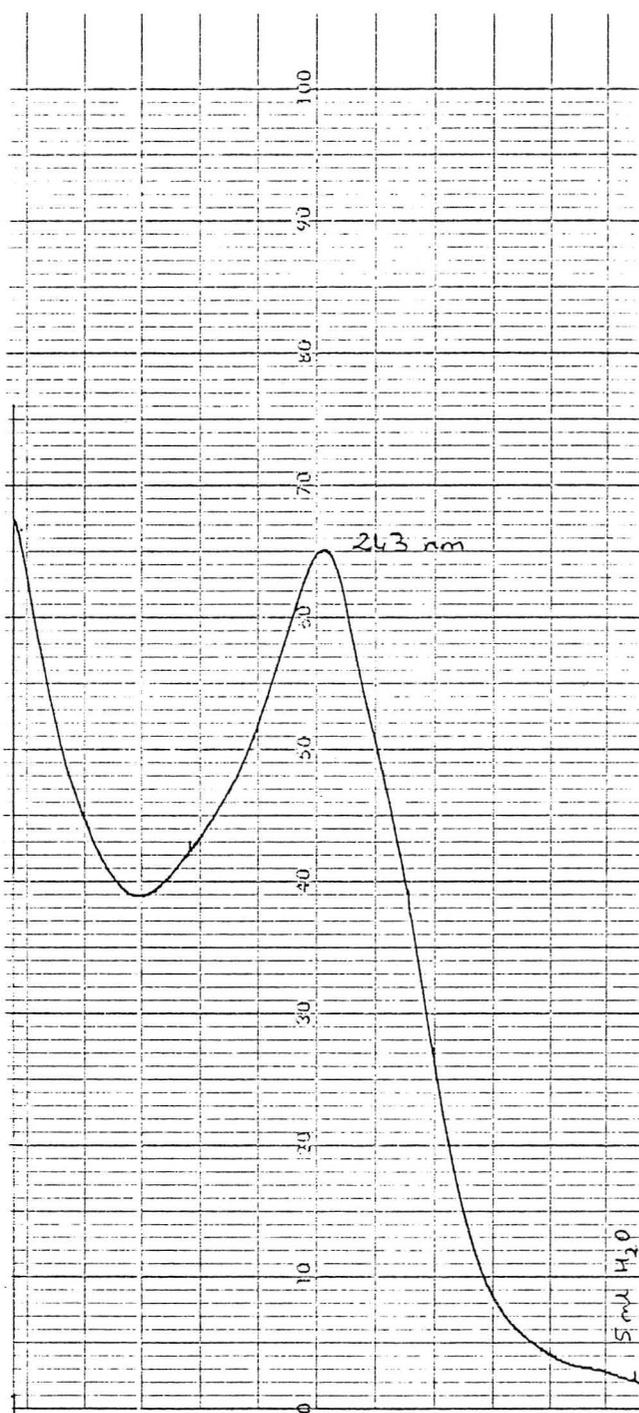


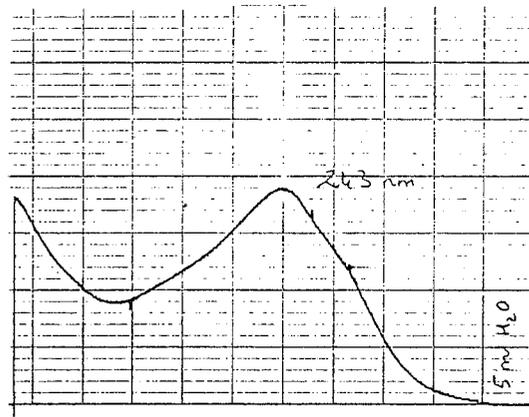
3ème rinçage



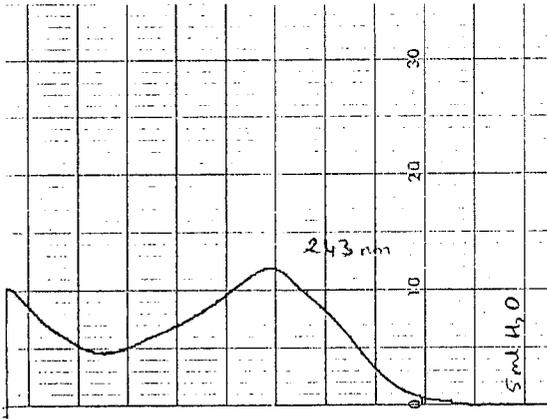
4ème rinçage

SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 2
appareil Perkin-Elmer



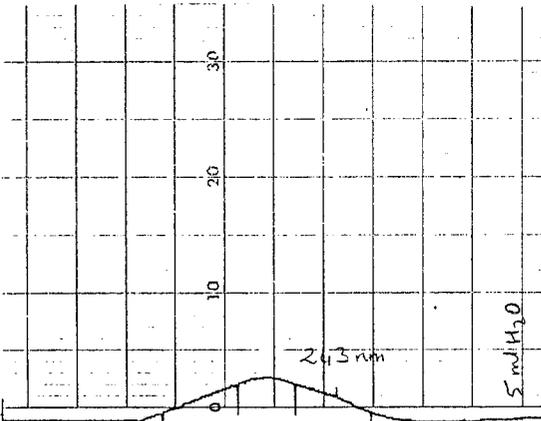


7ème rinçage

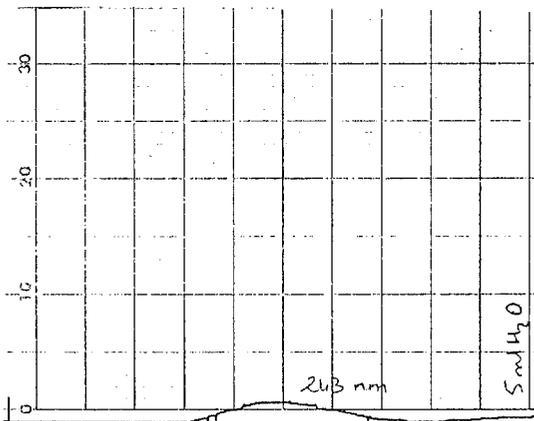


8ème rinçage

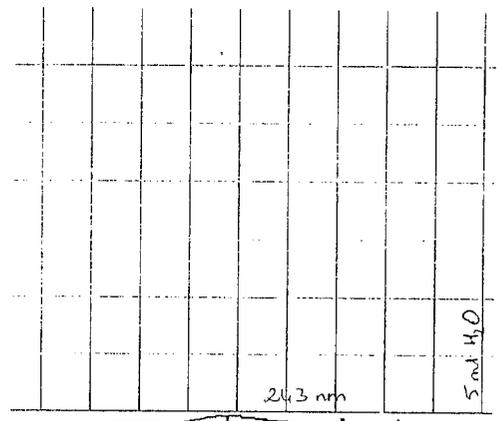
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 2
appareil Perkin-Elmer



9ème rinçage



10ème rinçage



11ème rinçage

2.2.2.2.2- *Cathéter de dilatation n°1.*
Appareil Beckmann (planches 3 et 4)

Le premier éluat a fourni un spectre à deux pics : l'un à 230 nm, l'autre à 226 nm. Les rinçages successifs (jusqu'à 5) les ont éliminés, mais le pic à 196 nm apparaît encore.

2.2.2.2.3- *Cathéter de dilatation n°2.*
Appareil Perkin Elmer (planches 5, 6 et 7)

Les premiers éluats ont fourni un spectre présentant une saturation en densité optique.

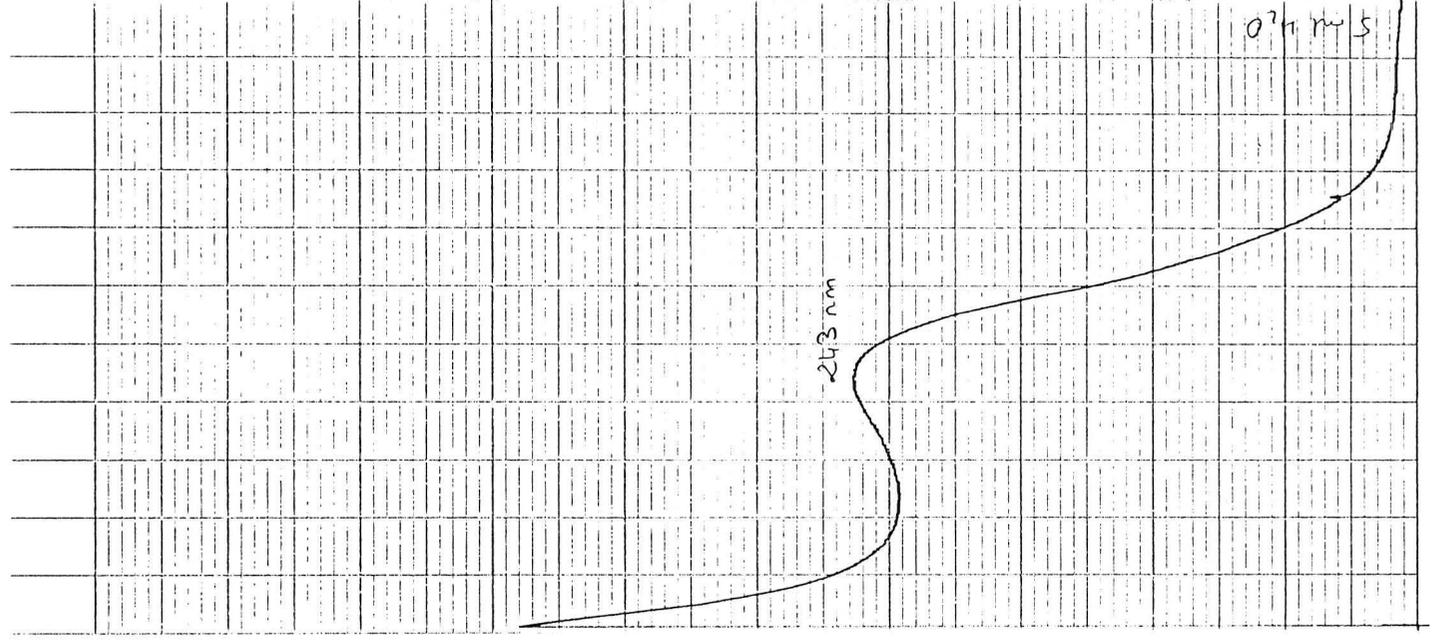
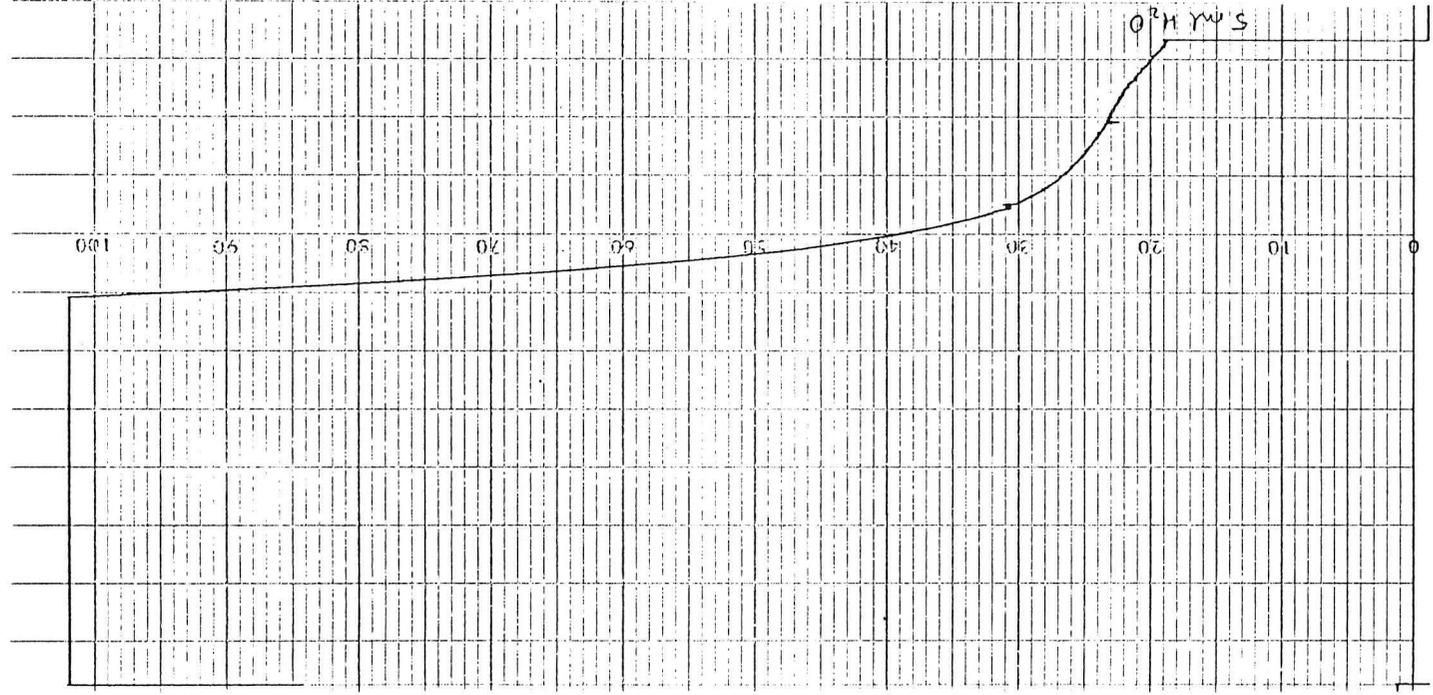
En effet, ce n'est qu'au cinquième rinçage que nous avons pu obtenir un pic lisible dont la longueur d'onde se situe à 243 nm. (*planche 6*)

Les rinçages suivants ont permis l'atténuation de ce pic jusqu'à son annulation complète (11^{ème} rinçage). (*planche 7*)

2.2.2.2.4- *Cathéter de dilatation n°3.*
Appareil Perkin Elmer (planches 8 et 9)

Les premiers éluats ont fourni des spectres dont le pic présente un maximum d'absorption à 243 nm. A partir du 3^{ème} rinçage, ce pic semble s'atténuer. (*planche 9*)

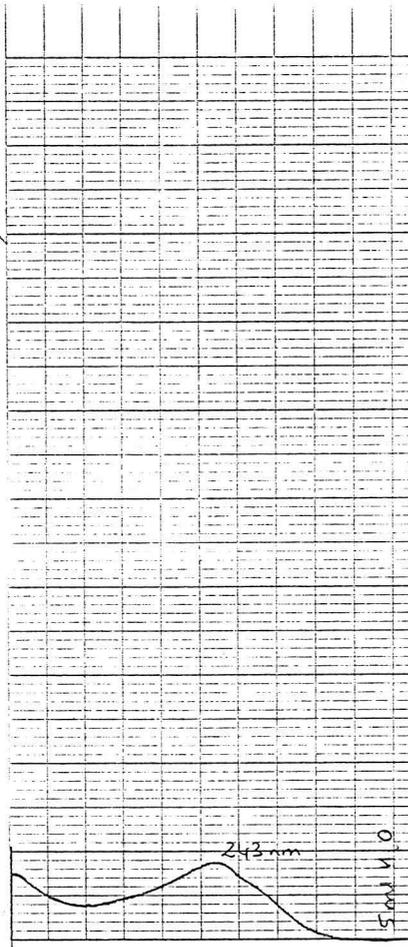
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 3
appareil Perkin-Elmer



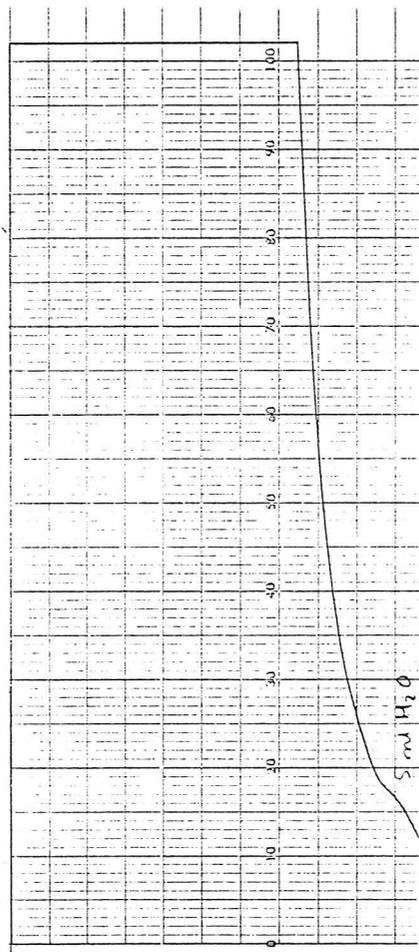
1er ringage

2ème ringage

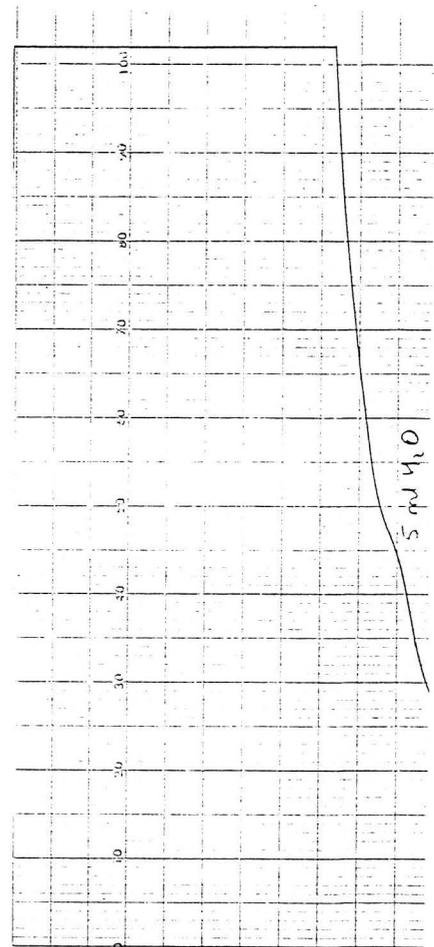
SPECTRES U.V. DU CATHETER
DE DILATATION n° 3
appareil Perkin-Elmer



3ème rinçage



4ème rinçage



5ème rinçage

Mais, le 4 ème rinçage, ainsi que le 5 ème, ont de nouveau produit des spectres de type "saturation".
(*planche 9*)

*2.2.2.2.5- Spectre de l'héparine.
Appareil Perkin Elmer*

Aucun pic lisible n'a pu être obtenu.

2.2.3- Discussion

2.2.3.1- Spectre de l'opacifiant (planche 1)

Le pic à 243 nm confirme l'absorption de ce liquide de contraste en UV.

2.2.3.2- Spectres des éluats

2.2.3.2.1- Cathéters de coronarographie (planche 2)

L'absence de produits (quels qu'ils soient) montrée par l'absence de pics, prouve que le nettoyage et le rinçage ont été efficaces.

Mais, on ne peut conclure sur des résultats concernant deux cathéters.

Le pic à 196 nm correspond à l'absorption du solvant.

*2.2.3.2.2- Cathéter de dilatation n°1
(planches 3 et 4)*

Ce double pic nous a surpris car les longueurs d'onde obtenues (230 et 226 nm) ne correspondent pas à celle attendue de l'opacifiant (243 nm).

Le rinçage suivant semble avoir été efficace vu la disparition de ces deux maxima d'absorption.
(*planche 3*)

La présence d'autres produits au sein du cathéter est mise en cause.

Or, le traitement subi par ce cathéter est le même que pour les autres : mis à part l'opacifiant, il y est injecté de l'héparine, et en fin d'intervention, du détergent.

Le détergent étant coloré, nous avons éliminé l'éventualité qu'il apparaisse en spectrophotométrie UV!

Reste l'héparine dont nous n'avons pu obtenir le pic.

Il s'agit de toutes façons de molécules hydrosolubles puisque disparaissant à un rinçage à l'eau.

2.2.3.2.3- *Cathéter de dilatation n°2*
(*planches 5, 6 et 7*)

Le pic à 243 nm ainsi obtenu montre la présence, au sein de ce cathéter, d'opacifiant.

Le nettoyage, suivi du rinçage, effectués en salle d'angiographie, n'ont pas été suffisants.

Or, l'élimination de la substance semble très bien s'effectuer à l'aide de l'eau puisqu'il suffit de 25 à 30 ml d'eau pour le faire totalement disparaître.
(*planche 7*)

Nous nous demandons alors si le détergent ne fixerait pas l'opacifiant sur le matériau.

Ceci serait en corrélation avec les précautions préconisées par le fabricant étant donné que les tensio-actifs accélèrent la cristallisation du produit sur un support.

(voir "**Incompatibilités physico-chimiques**")

Pour éviter cela, il suffirait donc de rincer le cathéter à l'eau courante plusieurs fois de suite juste après l'utilisation, puis de le nettoyer, et de le faire tremper dans le détergent.

2.2.3.2.4- *Cathéter de dilatation n°3*
(*planches 8 et 9*)

Ce dernier cathéter a posé un problème.

La présence d'opacifiant a été montrée par le pic à 243 nm. (*planche 8*)

Mais la saturation obtenue lors du 4^{ème} rinçage perturbe l'analyse. (*planche 9*)

Cette saturation serait probablement due à une charge subite en opacifiant dans le liquide de rinçage.

En effet, nous avons constaté qu'une fuite s'était produite entre la lumière du cathéter et le ballonnet (perte du liquide gonflant le ballonnet), fuite permettant la libération du produit de contraste retenu dans le ballonnet.

Il nous a été impossible par la suite de travailler sur ce cathéter.

2.2.3.2.5- Héparine

Les spectres obtenus sont ininterprétables.

Pourtant l'héparine est un hétéropolysaccharide sulfaté. Son absorption en UV aurait dû apparaître.

Nous ne pouvons expliquer pourquoi il n'a pu être fait de spectre.

2.2.3.2.6- Résumé

Ces analyses montrent qu'il peut y avoir présence d'opacifiant au sein du cathéter.

Il est probable que cette présence est facilitée par la propriété de fixation de l'opacifiant que possède le détergent.

Il est évident que nous ne pouvons conclure sur la base de trois cathéters de dilatation étudiés.

Mais, nous croyons très encourageant et intéressant de poursuivre ce travail, en effectuant des spectres d'éluats sur un plus grand nombre de matériel, et en étudiant le spectre de l'héparine.

En effet, la présence de deux maximum d'absorption (230 et 226 nm) reste inexpliquée.

3- CONCLUSION

Des observations au microscope optique de cathéters utilisés, nettoyés et séchés, ont motivé l'étude de l'opacifiant utilisé lors de la dilatation.

Après avoir fait un rappel bibliographique concernant ce produit, nous avons envisagé un travail en spectrophotométrie UV.

La présence d'opacifiant après nettoyage est montrée sur certains cathéters, mais le nombre de matériels étudiés ne permet pas de conclure.

La difficulté à récupérer ce type de matériel, pour des raisons pratiques, explique ce petit nombre.

En effet, en 5 mois, nous n'avons pu obtenir que ces trois cathéters de dilatation, les autres étant irrécupérables après utilisation (fuite au niveau du ballonnet...).

Une étude plus approfondie (plus grand nombre de cathéters, spectre de l'héparine...) permettrait sans doute de confirmer l'hypothèse selon laquelle il faudrait rincer à l'eau le cathéter avant de la nettoyer.

6. Discussion générale



La parution de la circulaire n° 669 du 14 avril 1986, rappelant l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical à usage unique, a été le prétexte à cette étude.

La partie bibliographique de ce travail nous a permis d'envisager certains paramètres pouvant influencer sur une réutilisation des cathéters de dilatation :

- le nettoyage de ce matériel
- le phénomène d'adhérence bactérienne
- les pyrogènes
- la stérilisation proprement dite et son contrôle d'efficacité : l'essai de stérilité
- les propriétés mécaniques du matériel et notamment du ballonnet.

Nous avons vu que le service d'angioplastie du C.H.R.U. de Grenoble applique, actuellement, un protocole de nettoyage.

Celui-ci est critiquable du fait de l'emploi aléatoire d'un guide métallique, utilisé en tant que "goupillon" dans la lumière du cathéter afin de "décrocher les salissures" : nous avons pu noter, lors de l'étude sur le comportement des matières plastiques, que celles-ci vieillissent, se fissurent...

Que penser alors de ce type d'agression intraluminale?

N'accélère-t-elle pas le processus inévitable de fissuration, n'augmente-t-elle pas les fissures et fractures déjà existantes?

Les réponses à ces questions, sans aucun doute positives, motiveraient l'abandon d'une telle technique de "nettoyage".

Ceci pourrait être confirmé par un examen optique de l'intérieur du ballonnet et par le protocole d'études concernant un travail sur les propriétés mécaniques du cathéter et notamment du ballonnet.

En effet, le maintien de la qualité du matériau après nettoyage, et éventuellement stérilisation, est la condition sine qua non à une bonne réutilisation et un bon usage.

Ces propriétés intrinsèques du cathéter et du ballonnet doivent être étudiées selon un protocole précis et rigoureux : le ballonnet est sûrement la partie la plus fragile du matériel puisque subissant le plus de contraintes (physiques, mécaniques, thermiques, chimiques), c'est lui qui doit faire l'objet d'un travail poussé : mesures des pressions subies, inflations et déflations répétées, étude du profil...mais également étude de l'impact de l'oxyde d'éthylène sur le matériau et sur son état après plusieurs stérilisations.

Cette technique de stérilisation est celle préconisée pour le matériel thermosensible tel que les cathéters.

Nous savons qu'une des caractéristiques de l'oxyde d'éthylène est sa désorption et sa propension à se fixer sur les matériaux.

Les deux techniques de dosage des résidus d'oxyde d'éthylène sont la méthode de la Pharmacopée, qui présente des problèmes d'extraction, et la méthode de chromatographie en phase gazeuse.

Le protocole que nous avons suggéré, afin d'effectuer le dosage d'oxyde d'éthylène résiduel, utiliserait cette dernière technique.

Le matériau connu, il est possible de prévoir l'allure des courbes de désorption.

Mais nous avons à plusieurs reprises abordé ce problème : il est difficile d'obtenir la composition exacte du matériel médico-chirurgical - à cause des secrets de fabrication - et ainsi de prévoir sa réaction vis-à-vis de techniques ou de produits qui lui sont appliqués.

Peut-être faudrait-il envisager la création d'une A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le matériel médico-chirurgical réutilisable, imposant ainsi de porter sur l'étiquetage la composition complète du dispositif?

Pour l'heure, il paraît aléatoire de définir un protocole standard de stérilisation, le cycle de stérilisation pouvant être variable d'un matériau à l'autre.

L'intérêt d'un tel dosage est en fait double : il permettrait d'observer les réactions du cathéter vis-à-vis du gaz (le ballonnet résiste-il?), et d'étudier l'état du matériel et sa capacité à relarguer le gaz au bout de plusieurs stérilisations.

De même, l'accumulation de taux résiduels d'éthylène chlorhydrine pourrait être étudiée selon le même type de protocole.

Il serait également intéressant d'envisager un travail concernant l'impact des rayons X sur du matériel stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Nous avons noté qu'une exposition ne modifie pas ou peu le matériau, mais dans le cas de stérilisations successives, d'utilisations successives et donc d'expositions répétées aux rayons, que deviennent les matériaux qui composent le cathéter?

Notons que ces études peuvent être mises en relation avec le travail envisagé sur les propriétés mécaniques.

Le contrôle de l'efficacité de la technique de stérilisation, l'essai de stérilité peut être envisagé selon un protocole ressemblant à celui de l'étude de l'adhérence bactérienne : le point de départ est, en effet, le même : il s'agit d'une contamination volontaire des cathéters.

L'essai de stérilité permet de valider la technique de stérilisation.

Mais vue la complexité de composition du matériel, l'impact des détergents différent selon les matériaux, l'influence inconnue de l'oxyde d'éthylène sur ce matériel... cet essai montrerait probablement que l'état de stérilité n'est pas le même sur tout le cathéter.

Il en est de même pour l'adhérence bactérienne.

Bien qu'elle soit limitée par le facteur temps (la durée de la dilatation semblerait trop courte pour obtenir des taux d'adhésion importants), il est nécessaire d'étudier ce phénomène.

Le protocole envisagé permettrait de l'observer à différents moments et à différents niveaux.

Cependant, un facteur apparaît en commun avec les paramètres étudiés : le nettoyage et l'état de la lumière du cathéter.

Le passage, volontaire ou non, de sang au sein du cathéter, oblige à envisager une méthode sérieuse de nettoyage à ce niveau.

Peut-être faudrait-il inventer un "goupillon" spécial pour cathéter (suffisamment long et fin) pour effectuer ce nettoyage?!

Nous voyons ainsi que les paramètres envisagés au début s'interconnectent entre eux, et qu'il n'est pas possible de les étudier un par un.

Il est nécessaire de les aborder de front tout en gardant à l'esprit leur spécificité et leurs particularités.

Quant à l'étude des pyrogènes, elle semble plus ardue de mise en place, le problème majeur étant que les endotoxines sont adsorbées par les plastiques, et que les détergents sont des inhibiteurs connus du test utilisé pour cette recherche, le LAL.

L'équipe de l'Unité INSERM 37 de Lyon, dirigée par Rosy ELOY, étudie à l'heure actuelle, ce sujet.

La seconde partie de ce travail a concerné une étude motivée par l'observation au microscope de cathéters.

Ceux-ci laissant apparaître des taches blanches après nettoyage, la présence de l'opacifiant (Hexabrix 320[®]) utilisé lors de l'intervention a été suggérée.

Cette hypothèse a été confirmée sur deux cathéters sur trois par l'analyse spectrale en UV du produit.

Mais le peu de matériel étudié ne permet pas une conclusion définitive quant à ce phénomène : il a été, en effet, peu aisé de récupérer un grand nombre de matériel (cathéters pas réutilisables à cause de fuites au niveau du ballonnet...)

Nous suggérons ainsi de poursuivre cette investigation en envisageant les spectres UV de tous les produits injectés dans le cathéter.

De simples rinçages à l'eau permettant l'élimination du produit de contraste, nous avons envisagé la possibilité d'effectuer ce type de rinçage avant tout nettoyage ou bain dans un détergent dont on sait qu'il favorise la cristallisation du produit.

Le problème de la réutilisation du matériel médico-chirurgical est vaste et complexe.

Si les choix budgétaires impliquent une réutilisation du matériel d'angioplastie, il est absolument impératif de valider des procédures de réutilisation.

Ainsi, il faudrait :

- choisir un protocole de décontamination/nettoyage comprenant un rinçage à l'eau dès ablation du matériel, suivi immédiatement d'un nettoyage rigoureux et méticuleux ;
- vérifier du point de vue bactériologique et efficacité, les solutions décontaminantes ;
- vérifier les qualités physiques et mécaniques du matériel nettoyé ;
- appliquer un cycle de stérilisation à l'oxyde d'éthylène adéquat au matériel étudié ;
- réaliser les contrôles nécessaires : résidus de stérilisation, endotoxines, stérilité ;
- limiter le nombre de réutilisations.

Pour ce faire, le Pharmacien responsable de l'Unité de Stérilisation Centrale serait habilité à valider les méthodologies.

Il est en effet nécessaire de définir précisément les responsabilités, que ce soit au niveau des utilisateurs (médecins, pharmaciens) ou au niveau des fabricants.

Ces derniers se devraient de fournir au Pharmacien responsable de la procédure de réutilisation, la composition exacte du matériau, afin que le protocole soit appliqué dans de bonnes conditions.

Le pharmacien serait tenu de valider chaque étape de la procédure, et d'assurer ainsi un contrôle de qualité cruellement manquant à l'heure actuelle du fait de la réutilisation mal codifiée et variable d'un service à l'autre.

Il serait également important d'établir une liste des incidents ou accidents pouvant survenir à la suite d'une réutilisation afin de réaliser un suivi du matériel : le médecin a-t-il eu un problème au moment de l'inflation du ballonnet, a-t-il estimé que l'état visuel du cathéter ne permettait pas une réutilisation, et sur quels critères se base-t-il pour le faire, y a-t-il eu infection après ablation du cathéter...?

Et qu'en est-il du coût induit par ce matériel, de sa facturation au niveau des établissements hospitaliers, de son remboursement?

Nous voyons ainsi qu'il est impératif de codifier chaque étape de la réutilisation afin d'éviter les "restérisations sauvages" qui se pratiquent à l'heure actuelle.

Le problème de la réutilisation est lié au danger et aux risques qu'il fait courir au patient.

D'un point de vue déontologique, la solution serait de suivre les consignes de l'arrêté du 6 février 1981 portant additif à la Pharmacopée et relatives aux mentions portées sur un objet non réutilisable : "détruire l'objet après usage, ne pas restériliser".

Combien de patients potentiellement dilatables, notamment les cardiologues eux-mêmes, aspirent à l'usage d'un produit unique neuf pour leur confort et leur sécurité?

D'autant plus qu'il y a possibilité d'une altération du matériau après stérilisation, et que le ballonnet risque d'éclater.

La dilatation coronarienne a amélioré le confort du patient par rapport au pontage, cela est vrai, mais reste une technique délicate.

Que pense le patient, lorsqu'à la suite d'une première inflation, les cardiologues se voient dans l'obligation de retirer le cathéter et d'en insérer un autre (neuf le plus souvent) parce que le premier ballonnet qui avait déjà servi auparavant, n'était pas assez efficace?

Comment, dans ce cas, garantir un minimum de risques pour le patient?

Le ballonnet étant le point faible de ce type de matériel, ne pourrait-on inventer un dispositif cathéter-ballonnet avec le ballonnet interchangeable?

L'étude de la réutilisation de matériel tels que les cathéters de dilatation nous a fait envisager un certain nombre de paramètres.

Bon nombre d'entre eux peuvent être étudiés individuellement, mais il faudra garder à l'esprit que l'un d'entre eux, les propriétés mécaniques du cathéter et du ballonnet, risque d'intervenir à tous les niveaux, et conditionnera l'analyse critique des résultats obtenus.

D'autre part, une étroite collaboration avec les cardiologues est nécessaire afin que la mise en place de protocoles de récupération et d'études du précieux matériel soit facilitée.

7. Conclusion

 **THE END**

Comme son nom et son étiquetage l'indiquent, le matériel médico-chirurgical à usage unique ne devrait pas être réutilisé. La circulaire n° 669 du 14 avril 1986 le signale clairement.

Cette non-réutilisation s'applique aux cathéters de dilatation coronarienne, matériel utilisé dans l'angioplastie transluminale percutanée ou ATCP.

L'ATCP est une technique permettant la revascularisation des artères coronaires sténosées.

Cette angioplastie est une alternative au pontage aorto-coronarien et a nettement amélioré le confort du patient : pas d'anesthésie générale, durée d'hospitalisation limitée à 4-5 jours, coûts social et médical moindres...

Du fait du coût du matériel (prix moyen d'un cathéter de dilatation en 1989 : 6500 francs), l'observation des pratiques réelles montre que la circulaire du 14 avril 1986 n'est pas respectée.

La problématique ne se limite pas à une réalité économique.

En effet, dans les conditions actuelles de réutilisation, l'assurance de qualité du produit réutilisé n'est pas garantie, ce qui élargit le débat aux dimensions humaines et éthiques.

Nous avons ainsi étudié la faisabilité de la réutilisation des cathéters de dilatation coronarienne à partir de différents paramètres :

- le nettoyage du matériel médico-chirurgical
- l'adhérence bactérienne
- les pyrogènes
- la stérilité
- la stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- le comportement des matières plastiques
- l'opacifiant.

Il ressort de ce travail que :

- le nettoyage extérieur du matériel ne pose pas réellement de problème mais il est nécessaire de trouver un moyen de décontaminer efficacement la lumière interne du cathéter et le ballonnet.
- l'adhérence bactérienne est négligeable devant la courte durée de l'intervention.
- la recherche d'endotoxines est impérative pour garantir l'apyrogénicité du matériel implantable, mais le test LAL envisagé pour cette étude, plus fiable et moins coûteux que l'essai sur lapins, est peu aisé à mettre en oeuvre du fait de la présence d'inhibiteurs du test.
- la stérilité n'est pas garantie à cause du problème du nettoyage de l'intérieur du cathéter.
- les stérilisations successives à l'oxyde d'éthylène doivent faire craindre une accumulation de taux résiduels d'oxyde d'éthylène et d'éthylène chlorhydrine, et ne peuvent être standardisées du fait de la complexité de composition du matériel étudié.
- le comportement des matières plastiques soumises à des contraintes physiques, mécaniques et chimiques, varie ; le ballonnet, point faible du matériel, peut présenter des risques de rupture.
- l'opacifiant, utilisé dans l'angiographie, cristallise au niveau de la lumière interne du cathéter et peut être éliminé par rinçages à l'eau dès ablation du matériel.

D'autres paramètres pourraient être envisagés : l'adhérence plaquettaire pourrait être étudiée par visualisation en microscopie électronique à balayage, la fixation protéique par un dosage des protéines par une méthode ELISA, l'interaction sang-biomatériaux par des travaux sur les propriétés physico-chimiques du cathéter.

Il serait également intéressant d'étudier le nettoyage des cathéters par les ultrasons afin de savoir si ceux-ci agissent efficacement sur les plastiques utilisés.

L'angioscopie est une nouvelle technique permettant, grâce à des fibres optiques, la visualisation de la lumière interne des vaisseaux sanguins, ayant ainsi une visée diagnostique.

Cette technique pourrait être appliquée à l'étude de la lumière interne de cathéters ; elle devrait cependant se limiter à une visualisation de cathéters de diamètre plus important que les cathéters de dilatation (coronarographie par exemple) vu la taille des fibres optiques.

Cette étude s'est limitée aux cathéters d'angiographie. Avant d'être envisagée pour d'autres dispositifs (cathéters de coronarographie, sondes de Swan Ganz, endoscopes...), il est impératif d'effectuer des contrôles des procédures, des validations à chaque étape-clé sous la responsabilité du pharmacien, afin d'assurer une qualité de réutilisation.

De plus, il est nécessaire que le fabricant fournisse la structure exacte de son matériel afin que les protocoles éventuels de réutilisation soient appropriés aux matériaux utilisés.

Devant la complexité de ce problème, devant le manque d'assurance de qualité sur le produit réutilisé, nous pensons que la réutilisation de ce type de matériel est à proscrire.

L'usage unique strict implique une recherche de solutions financières adéquates : fixation d'un prix maximum de vente, meilleure collaboration entre industriels et utilisateurs, ainsi que la mise au point d'un matériel absolument non réutilisable.

La qualité de l'angioplastie et le confort du patient sont à ce prix.

Bibliographie

- (1) **AFNOR**
Antiseptiques et désinfectants : vocabulaire.
NF T 72-101, mars 1981.
- (2) **AFNOR**
Antiseptiques et désinfectants : dénomination et marquage de l'efficacité antimicrobienne.
NF T 72-110, mars 1981
activité bactéricide NF T 72-150 ou 151
activité fongicide NF T 72-200 ou 201
activité sporicide NF T 72-230 ou 231
activité virucide NF T 72-180 ou 181.
- (3) **AFNOR**
Système qualité. Modèle pour l'assurance de qualité en conception/développement, production, installation et soutien après-vente : NF X 50-131.
Système qualité. Modèle pour l'assurance de qualité en production/installation : NF X 50-132.
Système qualité. Modèle pour l'assurance de qualité en contrôle et essai final : NF X 50-133.
- (4) **AFNOR**
Stérilisation : terminologie.
NF S 90 T, doc.8, septembre 1981.
- (5) **AFNOR**
Stérilisateurs à la vapeur d'eau pour charges à protection perméable.
NF S 90-320, décembre 1984.
- (6) **ALSBERG C.L., CLARK E.D.**
The blood clot of *Limulus polyphemus*.
J. Biol. Chem., 1908, (5), 523.
- (7) **AMILABO**
De la découverte à la commercialisation. Le "sang" du crabe en fer à cheval.
Amilabo, 1 rue Jacquard, ZI, B.P. 53, 69684 Chassieu Cedex, 1988.

- (8) ANONYME
Matériel médico-chirurgical à usage unique : polémique sur sa réutilisation.
M.P.L., 1988, janvier, 54.
- (9) ANONYME
Cathéters à ballonnet pour dilatation des coronaires.
Centre Hospitalier Régional de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, C.A.M.S.P., mars 1988.
- (10) ARNAUD Y.
Le matériel médico-chirurgical à usage unique, sa stérilisation et son conditionnement.
La Pharm. Hosp., 1973, (24), 65-90.
- (11) ARNAUD Y.
Problèmes posés par le choix des matières premières dans la fabrication du matériel médico-chirurgical non réutilisable.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1977, 2, (3), 7-19.
- (12) ARNAUD Y., HAGEMANN R., VIRELIZIER H.
Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans le matériel médico-chirurgical à usage unique ; durée de la quarantaine en fonction des polymères de synthèse utilisés.
La Pharm. Hosp. Franç., 1976, (37), 129-141
- (13) ARNAUD Y., RENAUX C.
Le matériel médico-chirurgical stérile à usage unique : sa conservation.
Pharm. Hosp. Franç., 1981, (66), 31-34.
- (14) Arrêté du 28/03/1989 (J.O. du 31/03/1989).
Portant additif n° 14 à la Pharmacopée Française Xè édition.
- (15) ASHKENAZI S., WEISS E., DRUCKER M.M.
Bacterial adherence to intravenous catheters and needles and its influence by cannulae type and bacterial hydrophobicity.
J. Lab. Clin. Med., 1986, 107, 136-140.

- (16) Association des Pharmaciens des Industries du Matériel médico-chirurgical et Apparentées
Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production du Matériel médico-chirurgical.
A.P.I.M.M.C.A., 17 bis rue Guillet, 92700 Colombes, septembre 1987.
- (17) AULAGNER G.
Les adhésines bactériennes et le cathétérisme infectieux.
in Infection, Hygiène Hospitalière. Perspectives An 2000.
Journées d'études, Lyon, juin 1987, 297-317.
- (18) AULAGNER G.
Impact de l'adhésion bactérienne sur le cathétérisme infectieux.
Thèse de Doctorat en Pharmacie.
1988, Lyon 1.
- (19) AVOCAT S.
Le point sur les matériaux de conditionnement pour stérilisation.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1982, 7, (3), 5-10.
- (20) AVOCAT S., LACOMBE G., LAVAUX C., PETIT G.
Technologie des équipements de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.
Gest. Hosp., 1977, (167), 491-501.
- (21) BANG F.B.
A bacterial disease of *Limulus polyphemus*.
Bull. John Hopkins Hosp., 1956, (98), 325-351.
- (22) BARDET J.
Hémodynamique.
AMEP Conseil, 2ème édition, 1983.
- (23) BASTIDE P., CHOPINEAU J., MALHURET R.
Le pharmacien hospitalier et la responsabilité des produits stériles.
Pharm. Hosp. Franç., 1983, (64), 47-54.

- (24) **BAXTER**
Coronarographie ambulatoire : guide du patient.
Document technique, 1989
Laboratoires Baxter, avenue Louis Pasteur, BP 56, 78311
Maurepas.
- (25) **BELLON-FONTAINE M.N.**
Etude de l'adhésion des microorganismes aux surfaces des
matériaux chimiquement inertes ; perspectives d'application.
in Infection, Hygiène Hospitalière. Perspectives An 2000.
Journées d'Etude, Lyon, juin 1987, 281-294
Collection M. Merieux, 17 rue Bourgelat, Lyon.
- (26) **BENHAMOUDA C.**
Cahier des charges pour l'instrumentation : on ne stérilise bien
que ce qui est propre.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1986, 11, (2), 41-44.
- (27) **BEN KEDDER**
Limulus Test ou Limulus Amoebocyte Lysat (LAL).
Rapport de stage 5^e année Pharmacie.
1987, Grenoble.
- (28) **BERTHAULT J.P., PILVEN C., RENAUX C., CERTAIN B.**
Les équipements hospitaliers de stérilisation.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1979, n° spécial, 129-144.
- (29) **BOMMER J., BARTH H.P., WILHEMS O.H., SCHINDELE H.,
RITZ E.**
Anaphylactoid reaction in dialysis patients : role of ethylene
oxide.
Lancet, 1985, 28, 73.
- (30) **BORY M., MARCO J.**
Le cathétérisme artériel coronaire du diagnostic au traitement.
Département de thérapeutique cardiovasculaire
RIOM-LABOS-CERM, route de Marsat, 63203
Riom-Cedex, 1982.

- (31) **BOTTA G.A., COSTA A.G.M.A., PUGLIESE V.**
Bacterial adherence to plastics : a role in endoscope-transmitted infections.
Lancet, 1984, 18, 398-399.
- (32) **BOUKET J.L.**
Hygiène du matériel thermosensible à l'hôpital.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1986, 11, (2), 51-54.
- (33) **BROWN D.J.**
Determination of ethylen oxide and ethylen chlorhydrin in plastic and rubber surgical equipment sterilized with ethylen oxide.
J.A.O.A.C., 1980, 53, (2), 263-267.
- (34) **BRU J.P.**
Surveillance et contrôle des infections acquises à l'hôpital. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des différents types d'infections acquises à l'hôpital.
Document des Laboratoires Bayer.
PIL éditions, juin 1989.
- (35) **BRUN C.**
Adhérence bactérienne sur cathéters : étude comparative in vitro de différents types de cathéters et corrélation clinique.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, 1987, Grenoble.
- (36) **CALOP J.**
Le matériel stérile dans un hôpital. Sécurité au niveau préparation, contrôles et emploi.
Techn. Hosp., 1982, 445, n° spécial, 150-158.
- (37) **CALOP J., CERDAN A.**
La stérilisation des objets à l'hôpital : le rôle du Pharmacien Hospitalier.
Actua. Pharm., 1982, (184), 18-21.
- (38) **CALOP J., ROCHAT M.H.**
La stérilisation par l'oxyde d'éthylène.
Actua. Pharm., 1979, 153, 38-40.

- (39) CALOP J., PISSAS F., DELETRAZ M.
Le matériel médico-chirurgical stérile non réutilisable.
Techn. Hosp., 1980, (419-420), 44-46.
- (40) CALOP J., BIN D., VALENCE B., CHIOUA C., DESQUINS M.,
BRESCH-RIEU I.
La Stérilisation du matériel médico-chirurgical en milieu
hospitalier.
diaporama, Scop Manivelle, 13 rue des Trembles,
38000 Grenoble, 1989.
- (41) CAMPLO I., COMET I., RENAUX C., CERTAIN B.
Aspect technologique de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène.
Conséquences sur l'hygiène et la sécurité.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1979, 4, 43-53.
- (42) CASSIERE J.P., CERTAIN B., RENAUX I.
La feuille de stérilisation appliquée aux procédés par l'oxyde
d'éthylène.
Gest. Hosp., 1976, (160), 889-897.
- (43) Centre National de l'Equipement Hospitalier
Stérilisateur à l'oxyde d'éthylène. Guide pour l'acquisition,
l'installation, la conduite et la maintenance.
Cahier n° 16, Paris, 1981.
- (44) CERTAIN B., PETIT G., RENAUX I.
Les principes de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.
Gest. Hosp., 1970, (158), 641-648.
- (45) CERTAIN B., GALTIER F., RENAUX I., DUPUIS J.P.,
PETIT G.
Contribution à l'étude des phénomènes de désorption de l'oxyde
d'éthylène hors de quelques hauts polymères plastiques.
Rapport, Pharmacie Centrale, Paris, 1976.
- (46) CERTAIN B., FOURCAULT-EDDI M., PARCELIER A.,
RENAUX I.
Recommandations aux utilisateurs de matériel
médico-chirurgical stérilisé par l'oxyde d'éthylène.
Gest. Hosp., 1978, (173), 153-158.

- (47) CHAIGNEAU M.
Stérilisation et désinfection par les gaz.
Editions Maisonneuve, 1977,(344 pages).
- (48) CHARACKLIS W.G.
Bioengineering report : fouling biofilm developpment : a process
analys.
Biotechnology and bioengineering, 1981, 23, 1923-1960.
- (49) CHEESBROUGH J.S., ELLIOTT T.S.J., FINCH R.G.
A morphological study of bacterial colonization of intravenous
cannulae.
J. Med. Microbiol., 1985, 19, 149-157.
- (50) CHERRIER F., DANCHIN N., CHERRIER P., GUILLIERE M.,
FAIVRE G.
Coût d'une angioplastie transluminale coronaire comparé à celui
du pontage aorto-coronaire unique. Incidences économiques.
Arch. Mal. Coeur, 1984, (13), 1450-1455.
- (51) CHIOUA C.
Le contrôle d'oxyde d'éthylène résiduel après stérilisation du
matériel médico-chirurgical non réutilisable.
Mémoire de D.E.A., Génie Pharmaceutique.
1987, Grenoble.
- (52) CHIOUA C.
Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans le matériel
médico-chirurgical. Application aux oxygénateurs utilisés en
circulation extra-corporelle.
Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier,
Grenoble 1, 1990.
- (53) CHIOUA C., CALOP J., LEGLISE P., LUU DUC C.
Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel dans les seringues non
réutilisables.
Ann. Pharm. Franç., 1988, 46, (3), 185-195.

- (54) CHOPINEAU J., BOYER B., MALHURET R., BASTIDE P.
La non restérilisation du matériel médical pharmaceutique :
objectifs et contraintes.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1987, 12, (2), 91-94.
- (55) CHRISTENSEN G.D., BISNO A.L., PARISI J.T., Mc
LAUGHLIN B., HESTER M.G., LUTHER R.N.
Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic resistant
Staphylococcus epidermidis.
Ann. Int. Med., 1982, 1, (96), 1-10.
- (56) CHRISTENSEN G.D., SIMPSON W.A., BISNO A.L., BEACHEY
E.H.
Adhérence of slime-producing strains of Staphylococcus
epidermidis to smooth surfaces.
Infect. Immun., 1982, 37, 318-326.
- (57) Circulaire ministérielle n° 93 du 07/12/1980, J.O.
10/01/1980.
Relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation.
- (58) Circulaire ministérielle n° 702 du 07/04/1982.
Relative aux bonnes pratiques de stérilisation dans les
établissements publics de soins.
- (59) Circulaire ministérielle n° 669 du 14/04/1986
Relative à l'interdiction de restériliser le matériel
médico-chirurgical non réutilisable dit "à usage unique".
- (60) CLEMENTY J., DALLOCHIO M., BROUSTET J.P., BRICAUD H.
Essai de détermination du coût de la coronarographie en France.
Méd. et Hyg., 1981, (39), 4403-4417.
- (61) CLERI D.J., CORRADO M.L., SELIGMAN S.J.
Quantitative culture of intravenous catheters and other
intravascular inserts.
J. Infect. Dis., 1980, 141, (6), 781-786.
- (62) Commission Européenne de la Pharmacopée.
L'essai au lysat d'amœbocytes de Limule (LAL).
J. Pharm. Belg., 1986, 41, 256-264.

- (63) COOPER K.E., CRANSTON W.I., HONOUR A.J.
Observations on the site and mode of action of pyrogens in the rabbit brain.
J. Physiol. (London), 1967, 191, 325-337.
- (64) COOPER G.L., HOPKINS C.C.
Rapid diagnosis of intravascular catheter associated infection by direct gram staining of catheter segments.
N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1142-1147.
- (65) CORCOS T., FAVEREAU X., SOUFFRANT G.
L'angioplastie coronaire.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1989, 38, (1), 17-35.
- (66) COSTERTON J.W., GEESY G.G., K.J. CHENG
Comment collent les bactéries.
Pour la Science, 1978, 5, 100-110.
- (67) CROCHET D., PETITIER H., GROSSETETE R., GODIN J.F., GESLIN P., BOSCHAT J.
Effets bénéfiques de l'angioplastie transluminale coronaire sur la fonction systolique ventriculaire gauche de repos.
Arch. Mal. Coeur, 1984, (13), 1443-1449.
- (68) CULBERTSON R., OSBURN D.I.
The biologic effect of bacterial endotoxin.
Vet. Sci. Commun., 1980, 4, 3-14.
- (69) CURTIS A.S.G., FORRESTER J.V., MC INNES C., LAWRIE F.
Adhesion of cells to polystyrene surfaces.
J. Cell. Biol., 1983, 97, 1500-1506.
- (70) DARBORD J.C., BECEL D.
Décontamination du matériel médico-chirurgical. Technique comparative appliquée à l'étude de différentes solutions.
La Pharm. Hosp., 1981, (57), 181-187.
- (71) DAUPHIN A., DARBORD J.C.
Hygiène hospitalière pratique.
A.P.H.I.F., Editions Médicales Internationales, 1988, (717 pages).

- (72) DEBELMAS O.
Les biomatériaux, leur intérêt, leur identification.
Thèse de Doctorat en Pharmacie.
1981, Grenoble.
- (73) DE SEILLE J.M., DELATTRE L., MEURICE L., JAMINET F.
Etude de l'effet d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène sur les teneurs résiduelles en chlorhydrine du glycol et en éthylène glycol dans les articles médico-chirurgicaux à base de PVC préalablement irradiés au Cobalt 60.
J. Pharm. Belg., 1985, 40, (4), 213-221.
- (74) Dictionnaire de Médecine Générale
Flammarion Médecine Sciences éditions, 1985.
- (75) Dictionnaire Le Petit Robert
Le Robert éditions, 1989.
- (76) Dictionnaire Le Petit Larousse Illustré
Librairie Larousse, 1982.
- (77) Dictionnaire VIDAL
OVP, 1989.
- (78) DINARELLO C.A.
Production of endogenous pyrogens.
Fed. Proc., 1979, (38), 52-56.
- (79) DONY J.
Les endotoxines et leurs effets biologiques.
J. Pharm. Belg., 1979, 34, (3), 127-133.
- (80) DONY J.
Biological effects of endotoxins and other microbial pyrogens.
Pharm. Int., 1981, septembre, 209-212.
- (81) Dossier Pharmaceutique HEXABRIX 320®
Laboratoires GUERBET, 16-24 rue J. Chaptal, 93601
Aulnay-sous-Bois Cedex.

- (82) DOTTER C.T., JUDKINS M.P.
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction.
Description of a new technic and a preliminary report of its
application.
Circulation, 1964, 30, 654-662.
- (83) DUJOLS L.
Rapport d'enquête relatif à la restérilisation du matériel
médico-chirurgical à usage unique effectué à l'Hôpital de La
Tronche, C.H.R.U. de Grenoble, du 5 au 13 août 1987.
- (84) DUNN D.L., SIMMONS R.L.
Fibrin in peritonis.
III. The mechanism of bacterial trapping by polymerizing fibrin.
Surgery, 1982, 92, (3), 513-519.
- (85) ETIENNE F.
Le pharmacien hospitalier et les cathéters intravasculaires.
D.E.S.S. de Pharmacie Hospitalière.
1979, Nancy.
- (86) FAIVRE A., CROCHET D., COMBRE A., COSTARGENT G.
Evaluation et coût de l'angioplastie transluminale coronaire.
Gest. Hosp., 1988, (280), 669-674.
- (87) F.H.O.S. -Syndicat de Fournisseurs Hospitaliers
La restérilisation des matériels à usage unique : une bien
dangereuse dérive!
Le Pharm. Hosp., 1988, (92), 61-62.
- (88) FISCHER M.
Problèmes de la stérilisation non thermique.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1981, 6, (2), 71-77.
- (89) FLEUR F.
Responsabilité pharmaceutique : Matériel médico-chirurgical.
M.P.L., 13 janvier 1990, (1874), 24-30.

- (90) Food and Drugs Administration (FDA)
Ethylene oxide; ethylene chlorhydrine, ethylene glycol proposed
maximum residue limits and maximum levels of exposure.
Federal Register, Parts V, june 23, 1978.
- (91) FUSSELIER M.
Recherche des substances pyrogénantes.
Le Pharm. Hosp., 1980, (58), 41-46.
- (92) FUSSELIER M.
Contrôle de stérilité.
Le Pharm. Hosp., 1980, (60), 57-61.
- (93) FUSSELIER M., LAGODSKY H.
Le Test Limulus.
Sci. Techn. Pharm., 1983, 2, 411-412, 421-434.
- (94) GALTIER F.
Contribution à l'étude des phénomènes de désorption de l'oxyde
d'éthylène hors de quelques hauts polymères plastiques.
Labo. Pharma. Prob. Tech., 1977, 265, 1-15.
- (95) GALTIER F.
La stérilisation hospitalière.
Graphotec édition, 1986,(121 pages).
- (96) GAYTE SORBIER A., ARNAUD Y., B. AIRAUDO C.
Conservation de la stérilité du matériel à usage unique dans les
services de soins.
Le Pharm. Hosp., 1981, (65), 37-39.
- (97) GONDOUIN M.C.
Stérilisation et contrôles de stérilité. Application à l'étude des
conteneurs métalliques.
Concours de Médaille d'Or, option Pharmacie.
1984, Grenoble.
- (98) GOSSOT J.
Les matières plastiques : fabrication, technologie.
Dunod Technique. Bordas éditeur, 1977, (354 pages).

- (99) **GOULLET D.**
Contribution à l'étude de la stérilisation du matériel médico-chirurgical non réutilisable par l'oxyde d'éthylène. Connaissance des matériaux, aspects analytiques, interférence avec les rayonnements ionisants.
Thèse de Doctorat d'Etat Pharmacie.
1983, Lyon.
- (100) **GOULLET D.**
Biomatériaux : le point de vue du pharmacien hospitalier.
Le Pharm. Hosp., 1987, (87), 25-27.
- (101) **GOULLET D.**
Les contrôles des contrôles.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1987, 12, (2), 25-29.
- (102) **GUYOT M., PIQUET Y.**
Pyrogènes et endotoxines.
II. Propriétés et contrôles des pyrogènes.
J. Pharm. Belg., 1988, 43, (3), 167-184.
- (103) **HAMON M., PELLERIN F., GUERNET M., MAHUZIER G.**
Abrégé de Chimie Analytique : Méthodes spectrales et analyse organique.
Masson éditeur, 1980, (225 pages).
- (104) **HERTZ-PICCIOTTO I., NEUTRA R.R., COLLINS J.F.**
Ethylene oxide and leukemia.
JAMA, 1987, 257, (17), 2290.
- (105) **HOFFMAN M., HOFFMAN M.A.**
Réflexions à propos de la "restérilisation du matériel médico-chirurgical à usage unique".
Le Mon. Hosp., 1989, (14), 18-27.
- (106) **HOFFMAN M.A., HOFFMAN M., ROUSSELOT F.**
Contrôle de stérilité des médicaments et des accessoires en pharmacie hospitalière.
Pharm. Hosp. Franç., 1980, n° spécial (1er trimestre), 17-23.

- (107) ICRE P.
Caractéristiques et limites du procédé de stérilisation par les rayonnements ionisants.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1981, 6, (3), 93-105.
- (108) IFFA-CREDO
Hygiène et désinfection.
Document technique, 1987.
- (109) ILLUM L., BUNDGAARD H.
Sorptions of drugs by plastic infusion bags.
Int. J. Pharm., 1982, 10, 339-351.
- (110) I.N.R.S. Fiche toxicologique n° 70
Oxyde d'éthylène.
30 rue Olivier Noyer, 75680 Paris Cedex 14, 1975.
- (111) Instruction Technique du 24/07/1980, J.O.
22/08/1980.
Concernant l'emploi de l'oxyde d'éthylène.
- (112) ITHIER J.P.
Les problèmes posés par le contrôle de stérilité du matériel médico-chirurgical. Assurance de qualité.
Thèse de Doctorat en Pharmacie
1983, Grenoble.
- (113) JABOEUF R., COULON C., BOURDOIS M., DAVID M.
Collapsus au cours de circulation extra-corporelle, rôle de l'oxyde d'éthylène.
Anesth. Anal. Rea., 1979, 36, 261.
- (114) JANSEN B.
Mechanisms and clinical relevance of bacterial adhesion to polymers.
J. Biomater. Appl., 1988, 2, (4), 520-543.
- (115) JOUSSET J.
Aide-mémoire Matières Plastiques. III.
Dunod éditeur, 1968, (237 pages).

- (116) JOZEFONVICZ J., JOZEFOWICZ M.
Les biomatériaux.
La Recherche, juin 1982, (134), 708-718.
- (117) KEDZIEREWICZ F., HOFFMAN M., MATHIEU C.,
SCHWARTZBROD J.
Essais de conservation des milieux au thioglycolate utilisés pour
les tests de stérilité.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1980, 5, (2), 13-16.
- (118) LACOMME M., CHAIGNEAU M., LE MOAN G.
Méthode de dosage de l'oxyde d'éthylène dans les matières
plastiques.
Ann. Pharm. Franç., 1974, (32), 411-419.
- (119) LAL Update
Choisir une méthode.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.
- (120) LAL Update
Les standards d'endotoxines.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.
- (121) LAL Update
Utilisation du lysat LAL.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.
- (122) LAL Update
Détermination de l'activité de la CSE.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.
- (123) LAL Update
Tests préparatoires.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.
- (124) LAL Update
Test préliminaire d'inhibition avec le LAL.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1988.

- (125) **LAL Update**
Les problèmes avec les plastiques.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1989.
- (126) **LAL Update**
Comment réaliser un test LAL.
Laboratoires AMILABO, éditeur Tom Novitsky, 1989.
- (127) **LAMBIN S., BERNARD J.**
Etude de certaines conditions du contrôle de stérilité.
Ann. Pharm. Franç., 1966, 24, (9-10), 573-586.
- (128) **LANCELIN B.**
Technique de la dilatation endoluminale coronaire.
Le Moniteur Hosp., 1989, (11), 31.
- (129) **LAURENCON F., LAUBEL E., SINGLAS E.**
Dosage de l'oxyde d'éthylène résiduel par la méthode DCI Girdel:
problème pratique, conditions d'utilisation.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1983, 8, (2), 105-110.
- (130) **LEGHA S.S., HAG M., RABINOWITIS M., LAWSON M., MC
CREDIE K.**
Evaluation of silicone elastomer catheter for longterm
intravenous chemotherapy.
Arch. Intern. Med., 1985, 145, 1208-1211.
- (131) **LEGROS S.**
Les pyrogènes.
Thèse de Doctorat en Pharmacie.
1986, Rouen.
- (132) **LEQUEUX**
Spécial oxyde d'éthylène.
Bulletin de liaison de la Société Lequeux, (3), 1987.
- (133) **LEMARCHAND V., LEROYER R.**
La restérilisation du matériel d'exploration et d'intervention
cardio-vasculaire.
La Pharm. Hosp. Franç., 1989, (88), 1039-1041

- (134) LE MOAN G., CHAIGNEAU M., CHASTAGNIER M., PHAM HUY CHUONG
La persistance des résidus au cours du traitement du matériel médico-chirurgical par le glutaraldéhyde.
Ann. Fals. Exp. Chim., 1983, 76, (823), 463-473.
- (135) LEVIN J., BANG F.B.
Clottable protein in Limulus : its localization and kinetics of its coagulation by endotoxin.
Thromb. Dath. Haemorrh., 1968, 19, 186-197.
- (136) LIPTON B., GUTIERREZ R., BLAUGRUND S., LITWAK R.S., RENDELL-BAKER L.
Irradiated PVC plastic and gaz sterilization in the production of tracheal stenosis following tracheostomy.
Anesth. Analgesia, 1971, 50, (4), 578-586.
- (137) LOEB L.
On the blood lymph cells and inflammatory process of Limulus.
J. Med. Res., 1902, (7), 145.
- (138) LUDERITZ O., GALANOS C., LEHMANN V., NURMINEN M., RIETSCHEL E.T., ROSENFELDER G., SIMON N., WESTPHAL O.
Lipid A : chemical structure and biological activity.
J. Infect. Dis., 1973, (128), 17-29.
- (139) LUDERITZ O., FREUDENBERG M., GALANOS C., KISS P., LEHMANN V., RIETSCHEL E.T.
Structure of lipopolysaccharide, the pyrogen of Gram-Negative bacteria.
International Symposium on pyrogens University College, London, avril 1975.
- (140) MAKI D.G., WEISE C.E., SARAFIN H.W.
A semi-quantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection.
N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1305-1309.
- (141) MALAURIE M.
Fabrication et contrôle du matériel à usage unique.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1977, 2, (3), 47-50.

- (142) **MARRIE T.J., NOBLE M.A., COSTERTON J.W.**
Examination of the morphology of bacteria adhering to peritoneal dialysis catheter by scanning and transmission electron microscopy.
J. Clin. Microbiol., 1983, **18**, (6), 1388-1398.
- (143) **MEDTRONIC**
Cathéters à ballonnet de dilatation coronarienne.
Document technique, 1987.
- (144) **MIGNOT A.**
Contrôles du matériel médico-chirurgical à usage unique.
Document technique Vygon, 1982.
- (145) **MOLLET M., BOULE M., RABILLER M., MEUNIER J.**
Le conditionnement.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1981, **6**, (3), 111-116.
- (146) **MOPIN I.**
Les indicateurs de stérilisation.
Le Pharm. Hosp., 1986, (85), 47-49.
- (147) **MOREAU R.**
Conditionnement du matériel stérile dans la Pharmacopée française.
Act. Pharm., 1982, (184), 22-25.
- (148) **NICHOLLS A.**
Ethylene oxide and anaphylaxis during haemodialysis.
Brit. Med. J., 1986, (292), 1221-1222.
- (149) **Note d'orientation du 09/01/1989**
Relative à la réutilisation du matériel à usage unique.
- (150) **Notes techniques Propharmacopoea**
- n° 50 : Conditionnement du matériel médico-chirurgical, des articles de pansements et des sutures.
B.O. Ph. n° 220, mars 1979, 373-375.
- n° 51 et 57 : Papiers de conditionnement pour stérilisation à l'oxyde d'éthylène ou rayonnements ionisants.
- n° 187 : Méthode de stérilisation.

- (151) NOVITSKY T.
LAL methodology : the choice is yours.
Med. Dev. Diagn. Ind., 1984, 4, 49-53.
- (152) OLD D.C.
Bacterial adherence.
Med. Lab. Sci., 1985, 42, 78-85.
- (153) PAYAN J.
Recherche des substances pyrogènes.
La Pharm. Ind., 1967, (83), 3-18.
- (154) PELLERIN F.
Quelques problèmes d'analyse physicochimique de la qualité
des plastiques à usage pharmaceutique.
Extrait du Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens n° 179.
Maisonneuve S.A., 1975.
- (155) PERNES J.M., GAUX J.C.
Angiographie numérique : où, quand, comment?
La Prat. Méd., 1984, (45), 9-23.
- (156) PETERS G., LOCCI R., PULVERER G.
Adherence and growth of Coagulase-Negative Staphylococci an
surface of intravenous catheter.
J. Infect. Dis., 1982, 146, (4), 479-482.
- (157) Pharmacopée française IX^e édition
Stérilisation : II-212-5
Essai de stérilité : II-238
Stérilisation par l'oxyde d'éthylène
Maisonneuve S.A., 1976.
- (158) Pharmacopée française IX^e édition
- additif n° 7 : J.O. 25/05/1975.
- additif n° 20 : Essai de stérilité (J.O. 17/10/1978), B.O. Ph.
1978, 216, 1357-1368.
- additif n°37 : Conditionnement du matériel médico-chirurgical,
des articles de pansements et des sutures stériles (J.O.
17/10/1978), B.O. Ph., 1981, 243, 2041.
- additif n° 47 : J.O. 05/06/1982.

- (159) **Pharmacopée française Xè édition**
Essai de stérilité : V-2-1-1
Méthodes de stérilisation : IV-6
Papiers de conditionnement : III
Pyrogènes : V-2-1-4
Maisonneuve S.A., janvier 1983.
- (160) **POSTAIRE E.**
Les matières plastiques à usage pharmaceutique et
médico-chirurgical. I.
A.P.H.I.F., Editions Médicales Internationales, 1986, (267
pages).
- (161) **POSTAIRE E.**
Les matières plastiques à usage pharmaceutique et
médico-chirurgical. II.
A.P.H.I.F., Editions Médicales Internationales, 1987, (205
pages).
- (162) **QUIE P.G., BELANI K.K.**
Coagulase-Negative Staphylococcal adherence and persistence.
J. Infect. Dis., 1987, 156, (4), 543-547.
- (163) **ROBERTS M.S., COSSUM P.A., KOWALUCK E.A., POLACK
A.E.**
Factors affecting the availability of organic nitrates, from plastic
infusion systems : structure of organic nitrate, nature of plastic
and effect of temperature.
Int. Pharm., 1983, 17, 145-159.
- (164) **RUSSEL P.B., KLINE J., YODER M.C., POLIN R.A.**
Staphylococcal adherence to Polyvinyl Chloride and
Heparin-bonded Polyurethane catheter is species dependant
and enhanced by fibronectin.
J. Clin. Microbiol., 1987, 25, (6), 1083-1087.
- (165) **SEIBERT F.B., MENDEL L.B.**
Temperature variation in rabbits.
Am. J. Physiol., 1923, (67), 83-90.

- (166) SENAC J.P., GIRON J.
Les accidents d'intolérance aux produits de contraste iodés.
Document Schering Radiodiagnostic, 1986, (70 pages).
- (167) SHETH N.K., FRANSON T.R., ROSE H.D., BUCKMIRE F.L.A.,
COOPER J.A., SOHNE P.G.
Colonization of bacteria on Polyvinyl Chloride and Teflon
intravascular catheter in hospitalized patients.
J. Clin. Microbiol., 1983, 18, (5), 1061-1063.
- (168) SHETH N.K., FRANSON T.R., SOHNE P.G.
Influence of bacterial adherence to intravascular catheter on in
vitro antibiotic susceptibility.
Lancet, 1985, 1266-1268.
- (169) SIGWART U., GRBIC M., ESSINGER A., GREC V., SADEGHI
H., RIVIER J.L.
La dilatation par cathétérisme des sténoses coronaires
(angioplastie transluminale).
Méd. et Hyg., 1982, (40), 2152-2158.
- (170) STANIER R.Y., DOUDOROFF M., ADELBERG ED.A.
Microbiologie générale.
Masson éditions, 1966, (638 pages).
- (171) STORCK J.
Le Test Limulus. Son intérêt.
J. Pharm. Belg., 1979, 34, (3), 170-171.
- (172) TESTART J.
On est en train de changer la définition de la mort.
M.G.E.N., janvier 1990, (125), 20-21.
- (173) THUONG C. TRIEU, TROUPEL S., MAHUZIER G.
Travaux pratiques de Chimie Analytique 3ème année :
Manipulation d'analyse quantitative organique et d'analyse
instrumentale.
U.E.R. de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Paris V et
Paris XI.
Centre de Documentation Universitaire, 5 place de la
Sorbonne, 75005 Paris, non daté, (144 pages).

- (174) TRIQUET O.
Les produits de contraste iodés et les effets indésirables liés à leur utilisation.
Monographie des laboratoires SCHERING.
Editions Institut Schering, rue des Toufflers, 59390 Lys Lez Lannoz, 1983, (139 pages).
- (175) VALENCE B.
Stage APAVE. Conducteur d'autoclave.
Grenoble, novembre 1985 - avril 1986.
- (176) VEYRE M.C.
A propos de désinfectants...
Le Pharm. Hosp., 1986, (86), 52.
- (177) WURTZ A.
Ann. Chim. Phys., 1859, 3, (53), 418-433.
- (178) YOUNG N.S., LEVIN J., PRENDERGAST R.A.
An invertebrate coagulation system activated by endotoxin :
evidence enzymatic mediation.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 1790-1797.
- (179) ZOURBAS J., TOUBON P., GUILLOU C.
Les contrôles systématiques de stérilité du matériel dans le
cadre d'un service d'hygiène hospitalière.
Revue de l'A.D.P.H.S.O., 1982, 7, (2), 85-89.



Glossaire

- **Angioplastie transluminale percutanée (74)**

Technique de recanalisation ou de dilatation par voie percutanée de lésions vasculaires sténosantes ou occlusives. (...). Elle est utilisée pour le traitement de lésions athéroscléreuses ou dysplasiques des artères des membres inférieurs, rénales, digestives, coronaires, et des troncs supraaortiques.

- **Antiseptie (1)**

Opération au résultat momentané, permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus en fonction des objectifs fixés.

Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes présents au moment de l'opération.

- **Articles de conditionnement (16)**

Eléments destinés à contenir le produit, à lui assurer une protection essentiellement physique et à porter les informations nécessaires à son emploi.

Ils participent ainsi à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation.

Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le produit.

- **Assurance de qualité (3)**

Obtenu par la mise en oeuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.

Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de qualité.

- **Biocompatibilité (116)**

La biocompatibilité d'un matériau est caractérisée par une tolérance générale de l'organisme vis-à-vis du matériau, sans aucune réaction néfaste vis-à-vis de celui-ci.

- **Biomatériau**

. Matériau destiné à travailler sous contrainte biologique. (160)

. Matériau non vivant utilisé dans un appareil médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques. (in 52)

- **Cahier des charges (16)**

Recueil des spécifications et exigences diverses concernant un produit, un équipement ou un service, et exprimées par un client à l'intention d'un fournisseur.

- **Cathétérisme (74)**

. Introduction d'une sonde dans un canal ou un organe creux, ou d'un orifice fistuleux.

. Plus précisément : introduction d'un cathéter dans un vaisseau dans le but d'effectuer des investigations hémodynamiques, angiographiques ou électrocardiographiques.

- **Conditionnement (16)**

Ensemble des opérations qui, à partir du produit semi-ouvré et des articles de conditionnement, conduisent au produit fini.

- **Coronarographie (74)**

Examen radiologique des artères coronaires après opacification par un produit de contraste iodé hydrosoluble.

- **Décontamination (1)**

Opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer, de tuer ou d'inhiber les microorganismes indésirables, en fonction des objectifs fixés.

Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes présents au moment de l'opération.

L'usage du terme "désinfection" en synonyme de "décontamination" est prohibé.

- **Désinfection (1)**

Opération au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés.

Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes présents au moment de l'opération.

- **Désorption**

. Phénomène inverse de l'absorption et de l'adsorption. (75)

. Phénomène de diffusion des gaz, gouverné par les lois qui régissent ces phénomènes (Loi de Fick). (95)

- **Endotoxine (74)**

Toxine liée au corps bactérien, libérée uniquement lors de la lyse de certaines bactéries à Gram négatif et constituée par l'antigène somatique O situé dans la paroi de ces bactéries.

Les principales endotoxines sont de nature glucidolipidoprotéique et thermostables, leur pouvoir toxique est relativement peu élevé, leur action n'est pas rigoureusement spécifique du germe correspondant, il n'y a pas de parallélisme absolu entre les manifestations de la maladie et les propriétés de l'endotoxine, et elles ne sont pas transformables en anatoxines antigéniques. Ces caractères particuliers les distinguent des exotoxines.

- **Etalonnage (16)**

Détermination de la relation existant entre les indications d'un appareil de mesure et les valeurs de la grandeur à mesurer par comparaison avec un étalon.

- **Infection nosocomiale (34)**

Infection acquise à l'hôpital : elle n'est pas présente ou n'est pas en incubation au moment de l'admission du patient.

On parle d'infection nosocomiale quand le délai d'incubation de l'infection n'est pas connu et que l'incubation apparaît après l'admission.

Dans la plupart des cas, un délai de 72 heures entre admission et apparition de l'infection suffit pour définir le caractère nosocomial de la pathologie.

- **Lipopolysaccharide = LPS (74)**

Composant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, fortement antigénique et représentant l'endotoxine des Entérobactéries.

Leur structure générale comporte un lipide A et des chaînes polysaccharidiques spécifiques. Le polysaccharide est responsable de la spécificité des antigènes O des bacilles à Gram négatif.

- **Matériau**

. Élément physique constitutif des parois des produits finis (objets, récipients, matériels). (160)

. Toute matière servant à construire. (75)

- **Matériel médico-chirurgical (16)**

Est considéré comme matériel médico-chirurgical, tout objet ou dispositif destiné à entrer en contact avec tout ou partie d'un organisme humain ou animal, soit directement, soit indirectement, et à intervenir par son action physique ; ceci dans le but de prévenir un dysfonctionnement organique, de suppléer, de corriger une fonction organique, ou d'établir un diagnostic.

- **Matière plastique**

. Matière constituée de macromolécules obtenues par polymérisation ou polycondensation et qui a pu être moulée. (75)

. On entend par "matière plastique", un composé macromoléculaire organique obtenu par polymérisation, polycondensation, polyaddition ou autre procédé similaire à partir de molécules de poids inférieur ou par modification chimique de macromolécules naturelles.

Sont considérées également comme matières plastiques les silicones et autres composés macromoléculaires similaires. (160)

- **Nettoyage (40)**

Permet l'élimination des salissures résiduelles par une action mécanique (frottements, brossages).

- **Procédé (16)**

Méthode employée pour parvenir à un résultat donné.

- **Procédures (16)**

Instructions écrites qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à appliquer dans un domaine donné, en rapport direct ou indirect avec le matériel médico-chirurgical.

- **Propension (76)**

Penchant, inclination à faire quelque chose.

- **Pyrogène (74)**

Qui provoque de la fièvre (le terme de pyrogène est étymologiquement inexact, bien que son utilisation impropre comme synonyme de pyrétogène soit consacrée par l'usage).

Les pyrogènes sont des impuretés qui, dans un soluté administré par voie veineuse, engendrent une réaction fébrile. Les préparations modernes de qualité en sont soigneusement débarrassées : on les dit "pyrogen-free" ce qui peut se traduire par "dépourvues de substances pyrogènes".

- **Qualité (3)**

Aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs.

- **Recyclage (75)**

Nouveau traitement, nouveau passage dans un cycle d'opérations.

Correspond, dans ce travail, à restérilisation : opération consistant à restériliser du matériel à usage unique non utilisé et dont la stérilité a été rompue.

- **Réticulation (160)**

Procédé de liaisons multiples intermoléculaires covalentes ou ioniques entre les chaînes de polymères.

- **Réutilisable (76)**

Que l'on peut utiliser de nouveau.

La réutilisation, terme utilisé dans ce travail mais n'existant pas dans les dictionnaires actuels, est l'opération consistant à faire subir à du matériel déjà utilisé toutes les étapes lui permettant sa remise en fonction : décontamination, nettoyage, conditionnement, stérilisation.

- **Sténose (74)**

Diminution pathologique permanente du calibre d'un orifice, d'un canal ou d'un organe creux, congénitale ou acquise.

- **Stérile (état) (16)**

Etat défini en théorie par l'absence de microorganisme revivifiable.

En pratique, état défini par la probabilité d'avoir au maximum une unité non stérile sur x unités.

- **Stérilité (4)**

Etat dans lequel se trouve un objet à partir duquel on ne peut pas statistiquement mettre en évidence la reproduction de microorganismes. On recherche, en général, à conserver cet état par un conditionnement approprié.

- **Stérilisation (4)**

Opération permettant d'inactiver durablement les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés sans altération définitive du produit et permettant d'aboutir à l'état de stérilité.

Son efficacité doit permettre d'abaisser le taux de biocontamination par un nombre n de puissances de 10 au moins égal à 6.

- **Validation (16)**

Opération destinée à démontrer que tout procédé et toute procédure utilisés pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle d'un produit, conduisent effectivement aux résultats attendus.

Annexes

MANIPULATION DES SONDÉS DE DILATATION CORONARIENNE

- étiquette

CARACTERISTIQUES DE LA SONDE

- dénomination commerciale :
- fournisseur :
- matériau :
- particularités :
 - . longueur :
 - . diamètre :
 - . ballonnet :
- nombre d'utilisation(s) :

MANIPULATION DE LA SONDE

- date:
- heure :
- site d'implantation :
- déroulement du cathétérisme :
 - . début :
 - . inflation(s) :
 - . fin :
- durée totale du cathétérisme :
- remarques :

RECUPERATION DES CATHETERS

Immédiatement après le retrait du cathéter :

- rincer soigneusement l'intérieur et l'extérieur avec du NaCl
- après 3 ou 4 rinçages, aspirer du NaCl dans tout le cathéter
- ne pas vider le cathéter
- essuyer l'extérieur avec une compresse stérile
- placer le cathéter rempli de NaCl dans le sac stérile prévu à cet effet
- fermer hermétiquement le sac

RECOMMANDATIONS

- porter des gants
- tout cathéter introduit dans l'organisme est récupéré de cette façon
- ne pas utiliser d'autres produits que le NaCl

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE L'EMPLOI
SANTÉ, SÉCURITÉ SOCIALE ET ACTION SOCIALE - TEXTES OFFICIELS

Classification	N° du texte
SP 227	7886

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'EMPLOI

Direction générale de la santé

Sous-direction de l'organisation des soins
et des programmes médicaux

Bureau 3 A

Direction des hôpitaux

Service des constructions
et de l'équipement

Sous-direction des politiques
d'équipement

Bureau 5 D

*Direction de la pharmacie
et du médicament*

Sous-direction des affaires scientifiques
et techniques

Bureau PH 7

Circulaire n° 689 du 14 avril 1986 relative à l'interdiction de
restériliser le matériel médico-chirurgical non réutili-
sable dit « à usage unique »

(Non parue au *Journal officiel*)

Le ministre des affaires sociales et de l'emploi

à

*Messieurs les commissaires de la République de région ;
Messieurs les directeurs régionaux des affaires sanitaires et
sociales ;
Messieurs les médecins inspecteurs régionaux ;
Messieurs les pharmaciens inspecteurs régionaux ;
Messieurs les commissaires de la République ;
Messieurs les directeurs départementaux des affaires sani-
taires et sociales ;
Messieurs les médecins inspecteurs départementaux.*

La présente circulaire a pour but de rappeler l'interdiction, par la
réglementation en vigueur, de restériliser du matériel médico-
chirurgical non réutilisable compte tenu des risques inhérents à cette
pratique.

1. Rappel réglementaire

La monographie Conditionnement du matériel médico-chirurgical, des articles de pansement et des sutures stériles (Pharmacopée française, 9^e édition) spécifie que l'étiquetage de l'unité protégée doit comporter, lorsqu'il s'agit d'un objet non réutilisable, les mentions : « Détruire l'objet après usage », « Ne pas restériliser ».

Cette monographie a généralisé les prescriptions figurant déjà dans la monographie Seringues en matière plastique pour injections parentérales (Pharmacopée française, 9^e édition) : « Elles sont délivrées stériles et ne sont pas réutilisables », la mention suivante devant être portée sur l'étiquette de l'emballage : « Détruire la seringue après usage ».

Dans le cas particulier de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, la circulaire n° 93 du 7 décembre 1979 « relative à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation » indique qu'« en aucun cas on ne doit stériliser à l'oxyde d'éthylène des matériaux en matière plastique chlorée (P.V.C.) préalablement traités par les radiations ionisantes, ni exposer aux rayons X les mêmes matériaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène ».

2. Motifs de la réglementation

La stérilisation du matériel médico-chirurgical non réutilisable ne peut être effectuée qu'après que des études approfondies aient été réalisées, notamment de la compatibilité du matériau, du matériel et de son conditionnement avec la méthode de stérilisation choisie, qui doit de plus avoir fait la preuve de son efficacité.

En effet, la stérilisation du matériel médico-chirurgical est une opération délicate, au cours de laquelle les caractéristiques du matériau et du matériel sont susceptibles d'être modifiées, comme cela a été clairement montré pour un certain nombre de polymères, par exemple.

La date limite d'utilisation ne peut donc être déterminée qu'en fonction de l'étude :

- d'une part, de l'efficacité du conditionnement en ce qui concerne le maintien de la stérilité ;
- d'autre part, du maintien, au cours de la durée autorisée d'utilisation, de toutes les propriétés qui permettent au matériel d'être utilisé en toute sécurité pour l'exécution de l'acte, diagnostique ou thérapeutique, pour lequel il a été conçu.

C'est en fonction de ces considérations, et pour prévenir des accidents, que la Commission nationale de la pharmacopée a élaboré la monographie sus-citée prescrivant la destruction après usage et la non-restérilisation du matériel médico-chirurgical non réutilisable.

Il appartient aux médecins inspecteurs départementaux et aux pharmaciens inspecteurs régionaux de la santé de veiller au respect des prescriptions réglementaires en vigueur. Dans cette optique, vous m'informerez dans les meilleurs délais des difficultés rencontrées dans l'application de cette circulaire.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

J.-F. GIRARD

MINISTERE de la SOLIDARITE, de la SANTE
et de la PROTECTION SOCIALE

REPUBLIQUE FRANCAISE

Paris, le 9 JAN. 1989

DIRECTION des HOPITAUX
Bureau 5D

DIRECTION de la PHARMACIE
et du MEDICAMENT
Bureau PH4

DIRECTION GENERALE de la SANTE
Bureau 3A / 7



NOTE D'ORIENTATION

LE MINISTRE DE LA SOLIDARITE, DE LA
SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE,
PORTE-PAROLE DU GOUVERNEMENT

A

Messieurs les Préfets de Région,
Directions Régionales des Affaires
Sanitaires et Sociales

Madame et Messieurs les Préfets de
Départements
Directions Départementales des
Affaires Sanitaires et Sociales

OBJET : Réutilisation du matériel à usage unique.

Après avoir rappelé, dans la circulaire n° 669 du 14 avril 1986, l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical non réutilisable, j'ai été informé des difficultés que rencontraient les hôpitaux dans l'application de ce texte. Il m'est par ailleurs apparu que les modes opératoires concourant à une réutilisation étaient très divers d'un établissement à l'autre.

Aussi ai-je souhaité approfondir la réflexion et, notamment, j'ai mandaté le groupe technique "Pharmacie" du Club des Acheteurs Hospitaliers pour la réalisation d'une étude devant permettre à l'Administration de préciser les règles applicables.

.../...

I/ LA DEMARCHE ADOPTEE

Le groupe de travail s'est fixé les objectifs suivants :

- a) procéder, au vu des disparités importantes existant entre les hôpitaux, en ce qui concerne non seulement les pratiques de réutilisation mais également la désignation et la dénomination des matériels en cause, à une identification précise de ceux-ci ;
- b) collecter, auprès d'un échantillon représentatif d'hôpitaux, les protocoles de nettoyage et les modes de stérilisation les plus couramment employés ;
- c) exploiter cette collecte afin :
 - de définir le coût unitaire de ces matériels en-deçà duquel la restérilisation n'est pas rentable et ne devrait donc plus avoir lieu ;
 - d'étudier, pour les autres produits, si la réutilisation est possible et selon quels protocoles ;
- d) proposer une modification éventuelle des règles du jeu en matière d'apposition du label "usage unique", qui demeure pour l'instant une prérogative -négociée, il est vrai- des industriels ;
- e) me permettre, le cas échéant, de procéder à l'élaboration d'un nouveau texte indiquant les conclusions auxquelles l'Administration aurait abouti ainsi que les recommandations et dispositions qu'il serait possible de formuler.

II/ L'ETAT D'AVANCEMENT DU DOSSIER

J'insiste au préalable sur le fait qu'il s'agit d'un sujet techniquement très délicat, qui suppose des études complexes et rigoureuses; les informations suivantes peuvent toutefois être données :

a) une bonne partie de l'étude économique a déjà été réalisée et a mis en évidence les résultats suivants :

- le matériel concerné est, pour l'essentiel, utilisé en exploration et en intervention cardio-vasculaires, en radiologie et en anesthésie-réanimation ;

- selon une première étude économique, il apparaît qu'il n'est pas rentable, en moyenne, de restériliser un matériel dont le coût unitaire est inférieur à 100 F . Bien entendu, cela ne signifie pas pour autant qu'au-delà de ce seuil, tout peut être restérilisé et dans n'importe quelles conditions : la deuxième partie des travaux consiste précisément à apporter des précisions à ce sujet.

b) la suite de l'étude

L'hétérogénéité des pratiques adoptées dans les établissements d'hospitalisation conduit à tenter de valider, pour deux types de matériels suffisamment complexes et fréquemment réutilisés (les cathéters de thermodilution type Swan Ganz et certains cathéters de radiologie), des protocoles de réutilisation. Cette partie de l'étude est la plus longue et complexe à réaliser :

- le groupe de travail a tout d'abord confié à l'Unité INSERM 37 de LYON le soin de procéder à la validation des protocoles de nettoyage et de décontamination. Les résultats de ces travaux seront rendus dans les prochaines semaines.

- il s'agira par la suite d'affiner les règles applicables en aval, c'est-à-dire pour la stérilisation proprement dite, les contrôles à mettre en oeuvre (notamment quant aux états de surface, à l'adhésion protéique, à l'apyrogénicité, au taux résiduel d'agents stérilisants, aux propriétés mécaniques,...) ainsi que pour les modalités d'étiquetage et de stockage. En outre, une première approche des industriels concernés sera engagée, dans la perspective d'une nécessaire concertation entre ces derniers, les utilisateurs et l'Administration, sur ce sujet sensible sur les plans technique et financier.

* *
*

Je vous demande de bien vouloir assurer la diffusion de la présente note auprès de l'ensemble des établissements concernés placés sous votre tutelle.

Je souhaite que chacun d'eux procède à un calcul affiné du seuil de rentabilité de la stérilisation, qui varie d'un hôpital à l'autre et dont je n'ai indiqué qu'une valeur moyenne. Vous veillerez alors à ce que la règle de non-réutilisation du matériel ayant un coût unitaire inférieur à cette valeur soit observée, me ferez part des remarques formulées par les hôpitaux quant à son application, étant entendu que des précisions quant aux règles à observer au-delà de ce chiffre leur seront prochainement apportées.

Je vous demande enfin de signaler à ces derniers qu'un premier rapport sur ce dossier est disponible au Centre National de l'Équipement Hospitalier.

Le Directeur Général de la Santé,

J. H. Girard

Professeur Jean François GIRARD

Le Directeur des Hôpitaux,

F. Delafosse

François DELAFOSSE

Le Directeur de la Pharmacie
et du Médicament

P. Amérose Thomas

Pr Pierre AMÉROISE THOMAS

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ
ET DE LA PROTECTION SOCIALE. - TEXTES OFFICIELS

Classification	N° du texte
SP 2 261	13332

■ *Journal officiel* du 31 mars 1989

**Arrêté du 28 mars 1989 portant additif n° 14
à la Pharmacopée française (10^e édition)**

NOR : SPSH8900598A

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,
Vu le livre V du code de la santé publique (parties Législative et
Réglementaire), et notamment les articles L. 512, L. 568, L. 569 et
R. 5001 à R. 5006-1 ;

Vu l'avis de la Commission nationale de la Pharmacopée,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Il est porté modifications à la dixième édition de la
Pharmacopée française pour la monographie :

Eau pour préparations injectables

Dans la rubrique Essai :

Remplacer, dans l'introduction, le mot « pyrogènes » par « endo-
toxines bactériennes ».

Remplacer le libellé de l'essai « Pyrogènes » par le texte suivant :
« Endotoxines bactériennes (V.2.1.9). La concentration maximale
en endotoxines est de 0,25 U.I. par millilitre. »

Art. 2. - Il est porté suppression à la dixième édition de la Phar-
macopée française de la monographie :

Fibrinogène humain cryodesséché

Art. 3. - Le présent arrêté entrera en application à la date du
1^{er} avril 1989.

Art. 4. - Le directeur de la pharmacie et du médicament est
chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal
officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 28 mars 1989.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur de la pharmacie et du médicament.
M.-T. FUNEL

TABLEAU: CARACTERISTIQUES DE LA SOLUTION DETERGENTE- DESINFECTANTE SEKUGERM®

PRODUIT FOURNISSEUR	COMPOSITION %	pH	TOXICOLOGIE	ACTIVITE	PARAMETRES conc. lps. t°C, pH	COMPATIBILITES	CONSERVATION DES BAINS
SEKUGERM ® PARAGERM Z.I. E.P. 68 06511 CARROS Cedex Tél 93 29 23 42 Dose 50 ml	Glutaraldéhyde 4,5 Glyoxal 8,8 TA anioniques et non ioniques Inhibiteur de corrosion	Pur 4,6 Dilué 2% 7	DL 50: voie orale rat 2,42 g/kg	Bactéricide: NF T 72 151 (3) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycobactérie smegmatis</i> NF T 72 190 (4) Lame de verre HENKEL Fongicide: NF T 72 201 <i>Candida albicans</i> DGHM C/II/3 et 4 <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Echerichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Candida albicans</i> Désinfection chimique des instruments Méthode S Test et Evaluation <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Echerichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Candida albicans</i> VII Inactivation transcriptase in- verse et pouvoir infectieux Institut Pasteur VHB MADT Institut virologie immunologie Hôpital universitaire ESSEN	2 % 5 mn 3 % 5 mn 10 % 5 mn 2 % 15 mn 2 % 15 mn 1 % 5 mn 2% 1h 3% 45' 2% 30' 3% 30' 2% 1h 3% 45' 2 % 45' 3% 30' 2-3% 1h 4% 45' 2 % 5 mn 2 % 1h 3 % 30 mn	Attestation de compatibilité avec les endoscopes STORZ émise par la société Storz Aoû-86	> 24 h A définir selon les exigences du service Etude de l'évolution de la contamination de baigns "déconta- minants" Séku- germ® 4% pendant 5 et 12 jours d'uti- lisation respective- ment aux blocs cardiaque et diges- tif du CHRUG Dr. J. CALOP Aoû-87

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : LES PROBLEMES POSES PAR LA
REUTILISATION DU MATERIEL MEDICO-CHIRURGICAL A USAGE UNIQUE.
APPLICATION AUX CATHETERS DE BYCATHATION CORONAIRE.

CANDIDAT : M^{me} Isabelle RIEU épouse BRESCH

VU

GRENOBLE, le 10 mai 1990

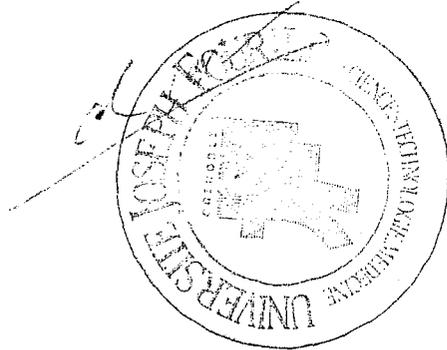
Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 18 mai 1990

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine



NOM : RIEU épouse BRESCH

PRENOM : Isabelle

ADRESSE : 1 rue Paul Gauguin, 38400 Saint-Martin d'Hères

TITRE : Les problèmes posés par la réutilisation du matériel médico-chirurgical à usage unique.

Application aux cathéters de dilatation coronarienne.

NATURE DE LA THESE : Thèse de Doctorat en Pharmacie

RESUME :

La circulaire n° 669 du 14 avril 1986 rappelant l'interdiction de restériliser le matériel médico-chirurgical non réutilisable, a soulevé des problèmes d'ordre économique. Nous avons étudié la faisabilité de la réutilisation du matériel de dilatation coronarienne.

Dans un premier temps, nous avons fait le point bibliographique sur certains paramètres pouvant influencer la réutilisation : le nettoyage des cathéters, l'adhérence bactérienne, la recherche de pyrogènes, la stérilité, la stérilisation par l'oxyde d'éthylène, les propriétés mécaniques du cathéter de dilatation.

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse spectrale de l'opacifiant utilisé lors de la dilatation.

Nous avons insisté sur les dangers potentiels posés par la réutilisation des cathéters de dilatation.

MOTS CLES :

réutilisation - assurance de qualité - matériel médico chirurgical - cathéters d'angioplastie - stérilisation.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP

Membres : Monsieur D. GOULLET

Monsieur B. BERTRAND

Monsieur C. CHIOUA

DATE DE LA SOUTENANCE : 23 mai 1990