

AVIS*
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'utilisation de biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 28 novembre 2011 par la direction générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques pour les nourrissons liés à l'utilisation de biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La direction générale de la Santé (DGS), suite au constat de l'utilisation d'oxyde d'éthylène pour la stérilisation de biberons mis à disposition des établissements de santé, a saisi l'Anses en urgence. En effet, si ce procédé est autorisé pour les dispositifs médicaux, en revanche il n'a pas fait l'objet en France d'une demande d'autorisation en vue de son utilisation pour les matériaux au contact des denrées alimentaires (voir contexte réglementaire).

Les matériels visés dans la saisine incluent les tétines (en élastomère) et les biberons (en matière plastique) stérilisés à l'oxyde d'éthylène. En revanche, les sucettes utilisées pour administrer des médicaments aux nourrissons, les téterelles (embouts moulés qui s'ajustent à la forme du sein et du mamelon) et les tire-lait utilisés en établissement de santé sont considérés comme des dispositifs médicaux et ont été exclus du champ de la présente expertise. Les nourrettes (biberons à usage unique déjà remplis de lait, utilisés en maternité) n'ont pas non plus été prises en compte dans la mesure où, selon les informations données à la DGS par les professionnels du secteur, elles ne sont pas stérilisées à l'oxyde d'éthylène.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'Experts Spécialisé « Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires » (CES MCDA). En accord avec le président de ce Comité et compte tenu du contexte d'urgence de la demande, une expertise initiale a été menée en interne au

sein de la Direction de l'évaluation des risques. Le CES MCDA a ensuite été consulté par voie électronique.

Deux pédiatres, experts du Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition », ont également été sollicités afin de recueillir des informations concernant les nouveau-nés et les nourrissons.

3. ANALYSE

3.1. Rappel du contexte réglementaire et normatif

Concernant la désinfection

L'oxyde d'éthylène est une substance active biocide notifiée pour le type de produit 2 (désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique)¹ dans le cadre de la directive européenne 98/8/CE. Il est actuellement en cours d'évaluation au niveau communautaire, la Norvège étant le pays rapporteur. Le premier rapport d'évaluation n'est pas attendu avant fin 2012.

Dans l'attente de la décision communautaire d'inscription ou de non inscription de la substance, la situation est la suivante :

- Les produits biocides contenant de l'oxyde d'éthylène pour des usages couverts par le type de produit 2 restent sur le marché sans autorisation de mise sur le marché (AMM). En France, ils doivent être déclarés à l'inventaire du Ministère de l'Ecologie.
- Les produits contenant de l'oxyde d'éthylène pour d'autres usages sont interdits dans l'Union européenne. Les produits ont dû être retirés du marché français à compter du 1^{er} septembre 2006.

Les désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires correspondent au type de produit 4², pour lequel l'oxyde d'éthylène n'a pas été notifié.

Par ailleurs, la France dispose d'une réglementation nationale relative aux procédés et aux produits utilisés pour le nettoyage [et la désinfection] des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées. Il s'agit du décret 73-138 du 12 février 1973 et de l'arrêté du 8 septembre 1999. L'oxyde d'éthylène ne figure pas parmi les constituants autorisés de type « désinfectants ».

Cependant, dans l'attente de la révision de la directive 98/8/CE, il est possible de trouver sur le marché français des biberons et des tétines désinfectés avec de l'oxyde d'éthylène, si ceux-ci ont été importés de pays en dehors de l'Union européenne.

Aux Etats-Unis, au Canada et en Nouvelle-Zélande, l'oxyde d'éthylène est autorisé pour la stérilisation des épices (Fowles *et al.* 2001, Carex Canada 2009, US-EPA 2008).

Concernant les constituants des matériaux au contact des denrées alimentaires

Tétines

L'oxyde d'éthylène ne figure pas parmi les constituants autorisés pour les élastomères, tels que définis par l'arrêté modifié du 9 novembre 1994 pour la production de matériaux en caoutchouc destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Toutefois, il ne peut pas être exclu que des matériaux en caoutchouc formulés à base d'oxyde d'éthylène puissent se trouver sur le marché français dans la mesure où cette substance est autorisée par la réglementation nationale italienne (de par l'application du principe de reconnaissance mutuelle par les Etats membres de l'Union européenne [article 9.1 de l'arrêté français]).

¹ Produits utilisés pour désinfecter l'air, les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier et qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux dans les lieux privés, publics et industriels, y compris les hôpitaux, ainsi que produits algicides. Sont notamment concernés les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux ; les systèmes de climatisation ; les murs et sols des établissements sanitaires et autres ; les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux, le sol ou les autres substrats (terrains de jeu).

² Produits utilisés pour désinfecter le matériel, les conteneurs, les ustensiles de consommation, les surfaces ou conduits utilisés pour la production, le transport, le stockage ou la consommation de denrées alimentaires, d'aliments pour animaux ou de boissons (y compris l'eau de boisson) destinés aux hommes et aux animaux.

Biberons

Concernant les objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, l'oxyde d'éthylène est autorisé en tant que monomère de départ par le règlement (UE) n°10/2011 avec les restrictions d'usage suivantes :

- quantité maximale : 1 mg/kg dans le produit final ;
- limite de migration spécifique = non *décelable* (limite de détection générique de 0,01 mg de substance par kg de denrée alimentaire).

Concernant les aspects normatifs

Dans le cadre des dispositifs médicaux, plusieurs normes régissent l'utilisation de l'oxyde d'éthylène dans les procédés de stérilisation, parmi lesquelles la norme ISO 10993-7 de décembre 2008³, qui spécifie les limites admissibles de résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène, les modes opératoires pour le mesurage et les méthodes de mesure en vue de déterminer leur conformité et de procéder à leur libération.

L'Agence estime que le périmètre respectif de ces différents contextes réglementaires et normatifs mériterait d'être clarifié.

3.2. Données concernant les nouveau-nés/nourrissons

Un nouveau-né est un enfant âgé de moins de 28 jours. Un nourrisson est, selon la réglementation européenne en matière d'alimentation, un enfant d'un âge inférieur ou égal à 1 an. Un nouveau-né est dit à terme lorsqu'il naît entre la 37^{ème} et la 41^{ème} semaine d'aménorrhée. Une naissance est dite prématurée lorsqu'elle survient avant 37 semaines révolues d'aménorrhée (OMS, 2009).

Concernant le mode d'alimentation des nouveau-nés/nourrissons en établissement de santé, il convient de distinguer 3 cas :

Cas n°1 : nouveau-né sain :

Un nouveau-né sain, qu'il soit à terme ou légèrement prématuré (un peu avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée), est nourri en maternité ou en service de néonatalogie à l'aide de nourrettes (biberons à usage unique déjà remplis de préparation infantile).

→ Dans ce cas, selon les professionnels du secteur⁴, les nourrettes ne sont pas stérilisées à l'oxyde d'éthylène.

Cas n°2 : nouveau-né/nourrisson nécessitant une nutrition entérale ou parentérale :

Lorsque l'état de santé de l'enfant ne permet pas une alimentation par voie orale mais permet une alimentation entérale (par voie digestive), celle-ci est réalisée par instillation intra-gastrique ou intra-duodénale de l'alimentation à l'aide d'une seringue et d'une sonde.

La nutrition parentérale permet de nourrir un nouveau-né/nourrisson par voie veineuse lorsque l'alimentation par voie orale ou entérale est insuffisante ou impossible. Ce cas peut s'appliquer à des prématurés ainsi qu'à des nouveau-nés/nourrissons nés à terme mais présentant une pathologie digestive par exemple.

→ Dans ces deux situations, les matériels utilisés sont des dispositifs médicaux et sont exclus du champ de l'expertise de l'Anses.

Cas n°3 : nouveau-né/nourrisson nourri à l'aide de biberons stériles :

Dans ce cas, les biberons stériles sont remplis soit de préparation infantile reconstituée en biberonnerie soit de lait de femme (provenant ou non de la mère de l'enfant) dans les lactariums. Une alimentation par voie orale à l'aide de biberons stériles peut être complète ou partielle, alors couplée à une alimentation entérale.

→ Ce dernier cas, lorsque les biberons et les tétines sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène, est le seul retenu par l'Anses dans le présent avis.

³ Norme ISO 10993-7 :2008 - Evaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

⁴ Information transmise à l'Anses par Alliance 7 (la fédération des produits de l'épicerie et de la diététique) lors d'une réunion organisée par la DGS le 25 novembre 2011.

Scénario d'exposition retenu

Afin d'estimer l'exposition des nouveau-nés à l'oxyde d'éthylène liée à l'utilisation de biberons et de tétines traitées par ce composé, un scénario a été établi sur la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant l'alimentation des nouveau-nés/nourrissons (Edmont et Rajiv 2006, OMS 2009) en concertation avec deux pédiatres du CES « Nutrition » de l'Anses.

Le scénario retenu correspond à l'exposition d'un enfant d'un poids de 2 kg, alimenté en 8 prises par jour pendant 3 semaines d'hospitalisation.

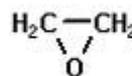
Il s'agit d'un scénario jugé défavorable mais il ne s'agit pas du scénario le plus défavorable (hospitalisation de plusieurs mois).

3.3. Caractérisation du danger

Propriétés physico-chimiques

L'oxyde d'éthylène (N° CAS 75-21-8) est un gaz incolore, plus lourd que l'air, son odeur caractéristique d'éther est détectable à des concentrations dans l'air de l'ordre de 300 ppm. Il s'agit d'un composé organique, de la classe des époxydes (INRS, 2006).

- Masse molaire : 44,06 g/mol
- Formule brute : C₂H₂O
- Point de fusion : - 112 °C
- Point d'ébullition : 10,6 °C
- Pression de vapeur saturante : 146 kPa à 20°C
- Solubilité : miscible dans l'eau
- Densité du gaz : 1,49 (air = 1)



Principales données toxicologiques

La classification et l'étiquetage de l'oxyde d'éthylène sont harmonisés au niveau européen. Selon le règlement (CE) n°1272/2008, il est classé gaz sous pression, gaz inflammable de catégorie 1, cancérigène de catégorie 1B et mutagène de catégorie 1B, toxique aigu de catégorie 3 (par inhalation), irritant oculaire et cutané de catégorie 2. Les catégories cancérigène et mutagène 1B correspondant, dans les termes de ce règlement, aux anciennes catégories cancérigène catégorie 2 avec la phrase de risque R45⁵ et mutagène catégorie 2 avec la phrase de risque R46 de la directive 67/548/CEE. Dans le cadre du règlement (CE) n°1907/2006 (règlement REACH), l'oxyde d'éthylène est donc concerné par les restrictions n°28 et n°29 de l'annexe XVII (il ne peut être mis sur le marché, ni utilisé en tant que substance, en tant que constituant d'autres substances ou dans des mélanges destinés à être vendus au grand public en concentration individuelle dans la substance ou le mélange égale ou supérieure soit à la limite de concentration spécifique pertinente visée à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n°1272/2008, soit à la concentration pertinente spécifiée dans la directive 1999/45/CE).

Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) a classé l'oxyde d'éthylène dans le groupe 1 (agents cancérigènes pour l'homme).

L'oxyde d'éthylène est mutagène dans de nombreux tests *in vitro* et *in vivo*. C'est un agent alkylant puissant qui peut réagir avec les protéines et les acides nucléiques sans activation métabolique. Ce sont ces mêmes propriétés qui en font un agent de stérilisation très efficace.

L'oxyde d'éthylène est irritant pour la peau, les yeux et le tractus respiratoire. Il n'est pas un sensibilisant cutané pour le cobaye.

Par inhalation chez la souris pendant 2 ans, il entraîne une incidence accrue des carcinomes alvéolaires et bronchiolaires avec une légère augmentation des adénomes pulmonaires ainsi que des adénocystomes papillaires dans la glande de Harder chez les animaux des 2 sexes. Chez les femelles, il augmente le taux d'adénocarcinomes de l'utérus, de carcinomes mammaires et de lymphomes malins. Chez le rat exposé pendant 2 ans, il provoque des leucémies à cellules mononuclées et des tumeurs cérébrales dans les 2 sexes, des mésothéliomes péritonéaux dans la région testiculaire et des fibrosarcomes sous-cutanés chez les mâles

⁵ R45 : peut causer le cancer. R 46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires.

L'oxyde d'éthylène est également toxique pour la fertilité du mâle après inhalation chez le rat, la souris et le cobaye. Il est embryotoxique et foetotoxique à des concentrations toxiques pour les mères.

Pour ce qui concerne le contact cutané, aucune tumeur n'a été observée après application sur la peau de la souris pendant toute la durée de vie.

Sources : Environnement Canada-Santé Canada 2001, INRS 2006.

Par voie orale

Seules deux études réalisées par voie orale chez le rat ont été identifiées. La quasi-totalité des études ont en effet été réalisées par inhalation.

Dans la première étude, très ancienne, des rats femelles ont été exposées par gavage à 100 mg/kg poids corporel, 5 jours par semaine, pendant 3 semaines (soit un total de 15 administrations). Les effets rapportés comprennent une perte de poids, une irritation gastrique et une altération hépatique modérée. Ces effets n'ont pas été observés chez des animaux exposés à 30 mg/kg poids corporel, 5 jours par semaine, pendant 30 jours (soit un total de 22 administrations) mais compte tenu du faible nombre d'animaux par lot (n=5) et du manque de détail dans les résultats rapportés, l'ATSDR a jugé l'intérêt de cette étude comme limité (Hollingsworth *et al.* 1956 rapporté dans ATSDR 1990 et Environnement Canada-Santé Canada 2001).

La seconde étude a été réalisée à plus long terme. Il s'agit d'étude de cancérogénicité menée chez des rats femelles âgées de 14 semaines, exposées à 7,5 ou 30 mg/kg de poids corporel par intubation gastrique (dans de l'huile végétale, de composition non précisée) 2 fois par semaine, pendant 107 semaines. Les résultats ont montré une augmentation dose-dépendante des carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac accompagnée de papillomes, d'hyperplasie ou d'hyperkératose de l'épithélium squameux. Quelques animaux ont présenté des métastases (Dunkelberg 1982).

Valeur toxicologique de référence

Les substances cancérogènes génotoxiques sont considérées comme agissant sans seuil de dose. Même de très faibles niveaux d'exposition sont associés à un excès de risque de cancer.

Pour ce type de composés, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (Efsa) recommande d'utiliser l'approche par marge d'exposition (*Margin of Exposure, MOE*) basée sur une dose de référence de type « *benchmark dose* » (Efsa 2005). Toutefois, l'Efsa précise que cette approche s'applique à une exposition chronique (cas d'une exposition répétée tout au long de la vie). Elle ne peut donc pas être retenue dans le cadre de la présente évaluation qui correspond à une exposition de courte durée pour le nouveau-né.

A défaut, l'approche par **excès de risque unitaire** (ERU) a donc été appliquée. Cette approche part du postulat d'une relation linéaire entre une dose d'exposition et la probabilité d'occurrence d'un cancer dans une population. L'ERU se traduit mathématiquement par la pente de la droite de la relation linéaire reliant les doses testées à l'effet observé. Il s'agit d'une approche traditionnellement considérée comme conservatrice.

L'excès de risque unitaire correspond à une augmentation de la probabilité de survenue de l'effet par comparaison à une situation où il n'y aurait pas eu d'exposition à la substance.

La valeur d'ERU retenue par l'Anses est celle utilisée dans le cadre d'une évaluation des risques liés à la stérilisation d'épices par l'oxyde d'éthylène, menée par l'Agence sanitaire d'Australie et Nouvelle Zélande (publiée par Fowles *et al.* 2001). Cet ERU, établi par Fowles *et al.* (2001) à partir de l'étude de cancérogénicité par voie orale réalisée chez le rongeur (Dunkelberg 1982), est de **0,55 (mg/kg poids corporel/j)⁻¹**. Comme indiqués par les auteurs, cette valeur est très proche de celle calculée par California-EPA de 0,31 (mg/kg poids corporel/j)⁻¹. A noter toutefois que l'agence californienne s'est appuyée sur une étude par inhalation et non sur une étude par voie orale.

La pertinence de retenir une valeur toxicologique de référence basée sur la survenue de cancers du pré-estomac chez le rat pourrait être critiquée, puisque cet organe n'existe pas chez l'homme. Toutefois, deux arguments viennent justifier ce choix : d'une part, la survenue de tumeurs au niveau du pré-estomac du rat traduit une toxicité au point de contact et d'autre part, la seule autre étude réalisée par voie orale montre également une toxicité au niveau gastrique.

Par ailleurs, l'Anses a aussi pris en considération le fait que le nouveau-né (humain) pourrait présenter une plus grande vulnérabilité du fait de l'immaturité des muqueuses du tractus gastro-intestinal. En conséquence, un facteur majorant de 10 sera appliqué, suivant les recommandations de l'US-EPA (US-EPA 2005).

3.4. Résidus d'oxyde d'éthylène dans les biberons et les tétines

Un nombre limité de résultats d'analyses de résidus réalisées par les fabricants suivant la norme ISO 10993-7 (relative aux dispositifs médicaux) ont été transmis à l'Anses dans le cadre de la saisine.

Schématiquement, le protocole de stérilisation à l'oxyde d'éthylène comporte une étape de traitement au produit suivi d'un séjour dans une chambre de désorption afin de favoriser l'évacuation du produit.

Une première partie des analyses, transmises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), provient de la mise au point, par les fabricants, de ce protocole de stérilisation, dans l'objectif d'établir la cinétique de désorption et peut être décrite comme suit :

- 18 résultats issus d'un fabricant A : 6 résultats obtenus après le traitement mais avant la désorption, 6 résultats obtenus après 2 jours de désorption et 6 résultats après 7 jours de désorption.
- 12 résultats issus d'un fabricant B :
 - o 10 résultats obtenus selon une méthode mise en point en 2008 : 4 résultats après le traitement mais avant la désorption, 2 résultats obtenus après 24h de désorption, 2 résultats après 36h de désorption et 2 résultats après 48h de désorption ;
 - o 2 résultats obtenus en septembre 2011, dans le cadre de la mise au point d'une nouvelle méthode.

Chaque résultat, correspondant à la quantité d'oxyde d'éthylène susceptible de se retrouver dans le lait, est relatif à 1 biberon complet (biberon avec tétine, bague et protège tétine).

Parmi ces analyses, seuls 6 résultats ont été obtenus après le temps de désorption utilisé en routine pour le fabricant A et 2 pour le fabricant B.

Une deuxième partie est composée d'analyses réalisées en novembre/décembre 2011 par le fabricant A sur 2 biberons avec tétine, avec différents temps de désorption.

Le fabricant C a ensuite transmis 13 résultats d'analyses réalisées sur des biberons avec tétine : 2 obtenus en 2010 et 11 en novembre 2011, avec différents temps de désorption.

Enfin, en janvier et février 2012, l'Afssaps a transmis 34 résultats d'analyses réalisées sur des biberons et des tétines prélevés chez les fabricants et dans des centres hospitaliers, avec différents délais entre la date de stérilisation et la date de réception par l'Afssaps.

Au final, après examen de l'ensemble des données fournies, l'Anses estime que ces données ne permettent pas de caractériser l'exposition du nouveau-né, pour les raisons suivantes :

- nombre de résultats très limité,
- forte hétérogénéité des résultats entre les fabricants et au sein d'un même fabricant,
- nombre d'échantillons prélevés par lot trop faible (un seul biberon analysé par cycle de traitement),
- absence de protocole d'échantillonnage afin de s'assurer de l'homogénéité des résultats,
- absence de validation de la méthode d'analyse utilisée.

Par ailleurs, ces analyses ont été réalisées suivant les prescriptions de la norme ISO10993-7 applicables aux dispositifs médicaux. Ainsi, les conditions d'extraction utilisée par les fabricants étaient les suivantes :

- solvant d'extraction : eau
- incubation à 37°C ± 1°C pendant 24h.

Si les conditions de température et de durée de contact sont compatibles avec les référentiels applicables aux matériaux au contact des denrées alimentaires, ce n'est pas le cas du solvant d'extraction.

Conformément au règlement (UE) n°10/2011 relatif au x matières plastiques au contact des denrées alimentaires, les analyses devraient être réalisées préférentiellement dans la denrée alimentaire au contact.

Dans le cadre d'une évaluation de risque, des analyses réalisées dans les conditions réelles d'utilisation, c'est-à-dire dans la préparation infantile (ou le lait maternel) mis au contact pendant 24h avec le biberon traité, permettrait d'estimer l'exposition des nouveau-nés de manière beaucoup plus représentative.

A défaut, compte tenu des difficultés potentielles de mise au point d'une méthode analytique suffisamment sensible, le simulant pour le lait, recommandé pour tester les biberons en matière plastique, est l'éthanol à 50% (règlement (UE) n°10/2011).

3.5. Evaluation des risques liés aux résidus d'oxyde d'éthylène dans les biberons et les tétines

Selon les recommandations émises par l'Agence en 2005 concernant l'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons, le matériel destiné aux enfants sains (immuno-compétents) nécessite une désinfection de type intermédiaire⁶. La stérilisation n'est requise que lorsque le matériel est considéré comme critique, par exemple dans le cas d'enfants immuno-déprimés (Afssa, 2005).

Ainsi, dans le cas où l'utilisation de biberons stériles est indispensable pour alimenter des nouveau-nés en établissement de santé et dans l'attente d'alternatives à un procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, il est proposé d'évaluer les risques associés à des quantités résiduelles selon l'approche d'excès de risque individuel (ERI). Ce calcul est réalisé à partir de la formule suivante :

$$\text{Excès de risque individuel (ERI)} = \frac{\text{Apport} \times \text{Excès de risque unitaire} \times \text{Durée d'exposition}}{(\text{mg/kg p.c./j}) \quad (\text{mg/kg p.c./j})^{-1} \quad 70 \text{ ans}} \times \text{UF}^7 \quad 10$$

L'ERI correspond à la probabilité pour un individu de développer un cancer au cours de sa vie en lien avec l'exposition considérée. Un niveau de risque de 10^{-6} correspond à un excès de risque de 1 sur un million.

En se basant sur le scénario d'un nouveau-né de 2 kg exposé pendant 3 semaines d'hospitalisation, l'apport journalier correspondant à un risque de 10^{-6} est de $0,44 \mu\text{g}^8$.

Pour un nouveau-né recevant 8 biberons par jour, **la quantité résiduelle par biberon de $0,05 \mu\text{g}$ (biberon + tétine)** serait associée à un risque de 10^{-6} . La quantité résiduelle par biberon de $0,5 \mu\text{g}$ (biberon + tétine) serait associée à un risque de 10^{-5} .

Il convient de noter que ce scénario ne prend en compte que les apports par les biberons et les tétines. La quantité résiduelle tolérable par produit serait moindre dans le cas où le lait aurait été en contact avec d'autres dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène, tels que le tire-lait.

3.6. Impact de l'oxyde d'éthylène sur les matériaux

Compte tenu de sa diffusivité élevée, l'oxyde d'éthylène va interagir avec les matériaux aussi bien en surface qu'en profondeur.

Les fonctions polaires de type hydroxyle, acide, thiol ou amine (ROH, RCOOH, RSH et RNH) peuvent réagir avec le radical (-CH₂-CH₂-OH) de l'oxyde d'éthylène.

La plupart des matières plastiques (hormis les matériaux cellulosiques) ne présentent pas ou peu de structures chimiques favorisant des réactions d'alkylation avec l'oxyde d'éthylène. C'est le cas du polypropylène et du polyéthylène, qui sont les matériaux utilisés pour les biberons par les trois

⁶ Désinfection de niveau intermédiaire : Désinfection faisant appel à un produit bactéricide, fongicide, virucide et mycobactéricide ; elle concerne les dispositifs médicaux en contact avec des muqueuses ou une peau lésée.

⁷ Un facteur majorant de 10 est appliqué, suivant les recommandations de l'US-EPA (2005), pour tenir compte de la vulnérabilité du fait de l'immaturité des muqueuses du tractus gastro-intestinal du nouveau-né.

⁸ $10^{-6} = \text{apport} \times 0,55 \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1} \times (21 \text{ jours}/70 \text{ ans soit } 25 \text{ } 550 \text{ jours}) \times 10$; apport = $0,44 \mu\text{g}$.

fabricants identifiés (réservoir, bague et bouchon). Ce type de réactions s'effectue préférentiellement aux extrémités des chaînes macromoléculaires mais elles sont bloquées par divers additifs contenus dans le matériau (amorceur de polymérisation, additifs,...).

En revanche, concernant les matériaux à base de polystyrène ou de SAN (styrène-acrylonitrile), une perte des propriétés mécaniques a été observée lors de l'emploi de certains grades de ces matériaux. Cela peut également être le cas pour le Styrène Ethylène Butadiène Styrène (SEBS), qui est le matériau utilisé pour les tétines par deux des trois fabricants identifiés. Concernant le fabricant restant, le matériau utilisé pour les tétines est du « silicone solide » sans autre précision, il n'est donc pas possible de prédire le niveau de réaction avec l'oxyde d'éthylène.

Contrairement aux polymères synthétiques, les polymères naturels de type cellulosique ou les macromolécules biologiques (protéines) sont beaucoup plus réactifs aux réactions d'alkylation avec l'oxyde d'éthylène (fonctions polaires hydroxyle voire amine très nombreuses et accessibles).

Dans le cas particulier de matériaux en polychlorure de vinyle (PVC), l'oxyde d'éthylène peut réagir avec les ions chlore pour former du chlorhydrate d'éthylène. C'est la raison pour laquelle la norme ISO10993-7 relative aux dispositifs médicaux spécifie des limites admissibles de résidus pour ce composé, en complément de celles pour l'oxyde d'éthylène. Toutefois, selon les informations transmises par l'Afssaps⁹, le PVC ne figure pas parmi les matériaux utilisés pour les biberons et les tétines.

Les additifs employés dans les formulations des matériaux présentent des structures chimiques plus propices à des réactions d'alkylation avec l'oxyde d'éthylène. En effet, beaucoup d'additifs présentent des fonctions chimiques polaires (OH, NH,..) dans leur structure. Toutefois, la réactivité de ces fonctions chimiques peut être jugée comme faible au regard du facteur encombrement stérique souvent observé chez les additifs présentant ce type de fonctions polaires (ex : antioxydant).

D'autre part, les conditions de mise en œuvre du traitement de stérilisation par l'oxyde d'éthylène (température, pression et pourcentage d'humidité) sont des facteurs pouvant favoriser des réactions chimiques au sein du matériau :

- réactions d'hydrolyse pouvant conduire à une dégradation du matériau par rupture des chaînes macromoléculaires (ex : polyesters) ;
- réactions de fonctionnalisation (ex : alkylation) changeant de ce fait la nature chimique du matériau ou de l'additif (propriétés physico-chimiques différentes) et leur comportement (gonflement possibles pour les matériaux cellulosiques).

En conclusion, l'Anses attire l'attention sur de possibles produits néoformés issus de la réaction de l'oxyde d'éthylène avec les matériaux utilisés pour les biberons et les tétines.

Ainsi, l'Anses recommande que des études soient menées afin d'identifier (et quantifier) ces éventuels produits néoformés.

La présence de ces éventuels produits néoformés devra également être recherchée dans les préparations infantiles mises au contact pendant 24h de biberons ayant été stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

A défaut, des essais de migration pourront être menés dans les conditions conventionnellement utilisées dans le cadre des matériaux au contact des denrées alimentaires, à savoir l'éthanol à 50 % en tant que simulant du lait pour le biberon.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'expertise conduite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a permis de caractériser les risques relatifs à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène, composé cancérogène génotoxique, pour la stérilisation des biberons.

⁹ Réunion Anses/Afssaps du 2 décembre 2011.

Ainsi, les travaux de l'Agence mettent en évidence que :

- l'exposition d'un nouveau-né pendant trois semaines à une quantité d'oxyde d'éthylène susceptible de migrer de 0,05 µg par dispositif complet (biberon + tétine) serait associée à un excès de risque de cancer de 10^{-6} , soit 1 sur un million ; une quantité résiduelle de 0,5 µg serait quant à elle associée à un excès de risque de 10^{-5} (1 sur 100 000)¹⁰ ;
- la qualité des données de résidus d'oxyde d'éthylène susceptibles de migrer, transmises à l'Agence dans le cadre de son expertise, ne permet pas une caractérisation précise de l'exposition du nouveau-né. Les données disponibles *produites à la sortie des usines par les industriels* mettent néanmoins en évidence de potentiels excès de risque de cancer excédant 10^{-4} ;
- *de nouvelles données transmises par l'Afssaps et issues de prélèvements en centres hospitaliers, plus représentatifs des expositions réelles des nouveau-nés, apparaissent toutes inférieures aux limites de quantification ou de détection métrologiques. Cette limite de détection est associée à un excès de risque de cancer de 4.10^{-5} (10^{-4} pour la limite de quantification). Les données disponibles permettent de considérer le risque, en tout état de cause, comme inférieur à 10^{-4} , en recourant à une technique d'analyse de nature à surestimer le risque.*

L'Agence estime par ailleurs :

- *que compte tenu des dangers identifiés, l'exposition à l'oxyde d'éthylène doit être limitée au maximum et sa potentielle utilisation évaluée dans le cadre d'une analyse bénéfices-risques ;*
- *qu'il convient enfin de renforcer notablement les capacités analytiques en vue de caractériser pleinement le risque sanitaire lié à l'exposition à l'oxyde d'éthylène.*

L'Agence prolongera, le cas échéant, ses travaux d'évaluation en fonction de la disponibilité :

- de nouvelles données relatives aux quantités résiduelles en oxyde d'éthylène obtenues selon le référentiel applicable aux matériaux au contact des denrées alimentaires ;
- d'une étude sur les potentiels produits néoformés, issus de la réaction entre l'oxyde d'éthylène et les divers constituants du matériau.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Oxyde d'éthylène ; Tétines ; Biberons

¹⁰ Toutefois, cette estimation ne prend pas en compte le cas du lait maternel mis en contact avec d'autres dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène, tels que le tire-lait.

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (2005). Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons.
- Arrêté du 9 novembre 1994 relatif aux matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires (arrêtés modificatifs 9 août 2005 et du 19 décembre 2006).
- Arrêté du 8 septembre 1999 pris pour application de l'article 11 du décret n° 73-138 du 12 février 1973 modifié portant application de la loi du 1er août 1995 sur les fraudes et falsifications en ce qui concerne les procédés et les produits utilisés pour le nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme ou des animaux (J.O. du 29 novembre 1999).
- California-EPA (Environmental Protection Agency). 2009. Adoption of the revised air toxics hot spots program technical support document for cancer potency factors. Appendix A: Hot spots unit risk and cancer potency values and Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.
- CAREX Canada - Agents Cancérogènes : Oxyde d'éthylène, juin 2009.
- CIRC - Centre international de Recherche sur le Cancer (2008). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 97: Ethylene Oxide.
- Décret n°73-138 du 12 février 1973 modifié, portant règlement de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes en ce qui concerne les produits chimiques dans l'alimentation humaine et les matériaux au contact des denrées, produits et boissons destinés à l'alimentation de l'homme et des animaux ainsi que les procédés et les produits utilisés pour le nettoyage de ces matériaux et objets (J.O. du 15 février 1973).
- Directive n°67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (abrogée par le règlement (CE) n°1272/2008).
- Directive 93/11/CEE de la Commission du 15 mars 1993 concernant la libération de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables par les tétines et les sucettes en élastomère ou caoutchouc.
- Directive 98/8/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides.
- Dor F., Bonnard R., Gourier-Fréry C., Cicoletta A., Dujardin R., Zmirou D. (2003). Health risk Assessment after decontamination of the beaches polluted by the wrecked ERIKA tanker. *Risk Analysis* 23(6): 1199-1208.
- Dunkelberg H. (1982). Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br J Cancer*. 46(6):924-33.
- Edmond K. and Rajiv B. (2006). Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review. *World Health Organization*, 131 p.
- Efsa – European Food Safety Authority (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* 282, 1-31.
- Environnement Canada - Santé Canada (2001). Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : Oxyde d'éthylène.
- Fowles J., Mitchell J., McGrath H. (2001). Assessment of cancer risk from ethylene oxide residues in spices imported into New Zealand. *Food Chem Tox* 39: 1055–1062.
- Hollingsworth, R.L., Rowe V.K., Oyen F., McCollister D.D., Spencer H.C. (1956). Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals, *Arch. Ind. Health* 13: 217-227.
- INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité – Fiche Toxicologique « Oxyde d'éthylène », FT 70, édition 2006.
- Marinier E., Storme T., Cézard J.-P. (2009). Nutrition parentérale du nourrisson. *EMC (Elsevier Masson SAS), Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 4-002-J-50.
- OMS – Organisation Mondiale de la Santé (2009). Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. *World Health Organization*, 112p.

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n°793/93 du Conseil et le règlement (CE) n°1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.

Règlement (UE) n°10/2011 de la commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (amendement : règlement d'exécution (UE) n°321/2011 du 1^{er} avril 2011).

US-EPA - United States Environmental Protection Agency EPA, 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F.

US-EPA - United States Environmental Protection Agency EPA, 2005. Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens, EPA/630/R-03/003F.

US-EPA - United States Environmental Protection Agency (2008). Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Ethylene Oxide, EPA 738-R-08-003.

Annexe*

** Cette annexe est modifiée par addenda du 13 janvier et du 15 février 2012 afin d'intégrer les résultats d'analyses réalisées par l'Afssaps (l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et transmis à l'Anses le 6 janvier et le 7 février 2012. Le texte ajouté apparaît en italique.*

A titre d'information, les tableaux 1 à 3 ci-dessous présentent les résultats d'analyses de résidus d'oxyde d'éthylène réalisées par les fabricants et transmis à l'Anses dans le cadre de son expertise. Seuls sont repris les résultats correspondant aux ensembles « biberon + tétine » (compte tenu de la méthode d'analyse par extraction aqueuse) dont les analyses ont été réalisées dans le cadre d'un protocole de stérilisation conforme aux pratiques de production usuelle de chaque fabricant.

Tableau 1 : Résultats d'analyses de résidus d'oxyde d'éthylène réalisées par le fabricant A

Lieu de prélèvement	Origine	Période	Valeur (mg/biberon + tétine)	Délai entre la stérilisation et l'analyse*
Usine	Fabricant A	juin-juillet 2010	3,0	0
			1,6	0
			0,94	0
		septembre 2011	0,65	0
			0,62	0
			0,62	0
novembre 2011	< 0,067	14 j		
	< 0,084	2 j		

**correspond au délai entre la date de l'analyse et celle de fin du cycle complet de stérilisation (incluant la phase de désorption chez le fabricant). Ce délai diffère du délai post-stérilisation, qui correspond au délai entre la date de l'analyse et celle de sortie de la chambre d'exposition au gaz.*

Tableau 2 : Résultats d'analyses de résidus d'oxyde d'éthylène réalisées par le fabricant B

Lieu de prélèvement	Origine	Période	Valeur (mg/biberon + tétine)	Délai entre la stérilisation et l'analyse*
Usine	Fabricant B	mars 2008	10,2	0
			12,3	0

**correspond au délai entre la date de l'analyse et celle de fin du cycle complet de stérilisation (incluant la phase de désorption chez le fabricant). Ce délai diffère du délai post-stérilisation, qui correspond au délai entre la date de l'analyse et celle de sortie de la chambre d'exposition au gaz.*

Tableau 3 : Résultats d'analyses de résidus d'oxyde d'éthylène réalisées par le fabricant C

Lieu de prélèvement	Origine	Période	Valeur (mg/biberon + tétine)	Durée de dégazage*
Usine	Fabricant C	mars 2010	2,261	0
			0,129	0
		novembre 2011	0,149	7 j
			0,025	17 j
			0,009	7 j
			< LD	7 j
			< LD	17 j
			< LD	17 j
			< LD	17 j
			< LD	30 j
			< LD	30 j
			< LD	31 j
			< LD	31 j

Limite de détection (LD) = 0,2 mg/kg.

Valeur de la LD pour chaque ensemble « biberon + tétine » non communiquée à l'Anses. Sur la base d'un poids moyen de 30 g, la LD serait de 0,006 mg/biberon + tétine.

** Sans précision sur le protocole.*

Le tableau 4 ci-dessous présente les résultats d'analyses de résidus réalisées par l'Afssaps et transmis à l'Anses dans un second temps (après la signature de l'avis de l'Anses).

Pour réaliser ses analyses, l'Afssaps a suivi la méthode d'extraction exhaustive par désorption thermique. Il s'agit d'une méthode différente de celle par extraction aqueuse (immersion dans l'eau) suivie par les fabricants. Les deux méthodes sont citées dans la norme ISO 10993-7 de décembre 2008 relative aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux, l'extraction aqueuse étant la méthode de référence.

Les résultats obtenus par extraction exhaustive sont de nature à surestimer l'exposition car les quantités mesurées correspondent aux quantités maximales pouvant être extraites du matériau, sans tenir compte des conditions d'utilisation.

La prise d'essai ne permettant pas une analyse de l'ensemble « biberon + tétine », les résultats sont présentés séparément pour les biberons et les tétines (issus d'un même lot).

Tableau 4 : Résultats d'analyses de résidus d'oxyde d'éthylène réalisées par l'Afssaps

Lieu de prélèvement	Origine	Article	Valeur (en mg)	Délai entre la stérilisation et la réception par l'Afssaps*
Usines	Fabricant A	Biberon	0,0035	10 j
		Tétine	< LQ	
		Biberon	< LQ	11 j
		Tétine	< LQ	
		Biberon	< LD	47 j
		Tétine	< LD	
	Biberon	< LD	35 j	
	Tétine	< LD		
	Biberon	< LD	62 j	
	Tétine	0,0005	14 j	
	Fabricant B	Biberon	< LD	86 j
		Tétine	0,0007	
		Biberon	< LD	> 1 an
		Tétine	< LD	
		Biberon	< LD	> 1 an
Tétine		< LD		
Fabricant C	Biberon	< LQ	38 j	
	Tétine	< LD		
	Biberon	< LD	108 j	
	Tétine	< LD		
Centres hospitaliers	Fabricant A	Biberon	< LD	non précisé
		Tétine	< LD	
	Fabricant C	Biberon	< LD	137 j
		Tétine	< LD	
		Biberon	< LD	137 j
		Tétine	< LD	
		Biberon	< LD	95 j
		Tétine	< LD	
		Biberon	< LD	82 j
		Tétine	< LQ	
Biberon	< LD	145 j		
Biberon	< LD	146 j		
Tétine	< LD	152 j		

Limite de détection (LD) = 0,07 mg/kg et limite de quantification (LQ) = 0,15 mg/kg.

*Délai post-stérilisation correspondant au délai entre la date de réception par l'Afssaps et celle de sortie de la chambre d'exposition au gaz.