
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

**Partie 12:
Préparation des échantillons et
matériaux de référence**

*Biological evaluation of medical devices —
Part 12: Sample preparation and reference materials*
**iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-12:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>



iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

ISO 10993-12:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2012

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Exigences générales	3
5 Matériaux de référence (MR)	4
5.1 Généralités	4
5.2 Certification des MR pour les essais de sécurité biologique	4
6 Utilisation des MR comme témoins expérimentaux	4
7 Choix des échantillons	5
8 Préparation des échantillons et des MR	5
9 Choix des parties représentatives d'un dispositif	6
10 Préparation d'extraits d'échantillons	6
10.1 Généralités	6
10.2 Récipients utilisés pour l'extraction	6
10.3 Conditions et méthodes d'extraction	6
10.4 Conditions d'extraction pour l'identification des phénomènes dangereux et l'estimation des risques dans des conditions d'utilisation exagérées (points à prendre en compte en relation avec l'Annexe D)	9
11 Rapport d'essai	10
Annexe A (informative) Témoins expérimentaux	11
Annexe B (informative) Principes généraux et informations pratiques sur la préparation et le choix des échantillons	13
Annexe C (informative) Principes d'extraction de l'échantillon	15
Annexe D (informative) Extraction exhaustive des matériaux polymériques pour l'évaluation biologique	18
Bibliographie	21

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 10993-12 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

Cette quatrième édition annule et remplace la troisième édition (ISO 10993-12:2007), qui a fait l'objet d'une révision technique.

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

- *Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*
- *Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée*
- *Partie 11: Essais de toxicité systémique*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*
- *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*
- *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*
- *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*
- *Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*
- *Partie 19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux*
[Spécification technique]

- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux*
[Spécification technique]

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie des méthodes de préparation des échantillons et fournit des exigences et des lignes directrices pour le choix des matériaux de référence dans le cadre d'une évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Il est important que les méthodes de préparation d'échantillons tiennent compte à la fois des méthodes d'évaluation biologique et des matériaux à évaluer. Chaque essai biologique exige une sélection de matériaux, de solvants et de conditions d'extraction.

La présente partie de l'ISO 10993 se fonde, dans la mesure du possible, sur les spécifications, les réglementations et les normes existant au niveau national et international. Elle est régulièrement revue et soumise à des révisions.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-12:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 12:

Préparation des échantillons et matériaux de référence

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie les exigences et fournit des recommandations sur les modes opératoires à suivre pour la préparation des échantillons et le choix des matériaux de référence dans le cadre d'essais relatifs aux dispositifs médicaux dans des systèmes biologiques, conformément à une ou à plusieurs parties de l'ISO 10993. La présente partie traite spécifiquement les points suivants:

- le choix des échantillons;
- le choix des parties représentatives d'un dispositif;
- la préparation des échantillons;
- les témoins expérimentaux;
- le choix des matériaux de référence et les exigences qui s'y rapportent;
- la préparation des extraits.

La présente partie de l'ISO 10993 n'est pas applicable aux cellules vivantes, mais peut s'appliquer aux matériaux ou aux composants des dispositifs de produits combinés contenant des cellules vivantes.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/508820cb-0df5-4965-b9eb-aa697d7fce58/iso-10993-12-2012>

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 10993 (toutes les parties), *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*

ISO 14971, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

3.1

extraction accélérée

extraction qui fournit une mesure des matériaux relargables ou extractibles du dispositif ou du matériau, utilisant des conditions qui raccourcissent le temps de relargage des substances vers le solvant d'extraction, mais qui ne doit pas provoquer de modification chimique des substances extraites

EXEMPLE Température élevée, agitation, utilisation d'un solvant d'extraction différent.

3.2

blanc

solvant d'extraction ne contenant pas le matériau d'essai, retenu dans un récipient identique à celui dans lequel l'échantillon est maintenu, et soumis à des conditions identiques à celles auxquelles l'échantillon est soumis pendant l'extraction

NOTE Le but du blanc est d'évaluer les interférences possibles liées au récipient d'extraction, au solvant d'extraction et au processus d'extraction.

3.3

matériau de référence certifié

MRC

matériau de référence, accompagné d'un certificat, dont une ou plusieurs valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) certifiée(s) par une procédure qui établit son raccordement à une réalisation exacte de l'unité dans laquelle les valeurs de propriété sont exprimées, et pour laquelle chaque valeur certifiée est accompagnée d'une incertitude à un niveau de confiance indiqué

[ISO Guide 30:1992, définition 2.2]

3.4

extraction exagérée

extraction destinée à aboutir à la libération de quantités de composants chimiques plus importantes que celles générées dans des conditions simulées

NOTE Il est important de s'assurer que l'extraction exagérée ne provoque pas une modification chimique du matériau.

3.5

extraction exhaustive

extraction réalisée pour que la quantité de matériau extractible retrouvée dans une extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée par analyse gravimétrique lors de l'extraction initiale

NOTE Comme il n'est pas possible de démontrer la nature exhaustive de la récupération des résidus, la définition de l'extraction exhaustive est celle adoptée ci-dessus. Voir également l'Annexe C.

3.6

témoin expérimental

substance possédant des réponses bien caractérisées, utilisée au cours d'un essai spécifique afin d'évaluer si le dispositif d'essai a répondu de manière reproductible et adéquate

3.7

extrait

liquide résultant de l'extraction de l'échantillon ou du témoin soumis à essai

3.8

extractibles

substances qui peuvent être libérées d'un dispositif médical ou d'un matériau utilisant des solvants d'extraction et/ou des conditions d'extraction qui sont supposés être au moins aussi agressifs que les conditions d'utilisation clinique

3.9

homogène

propriété d'un matériau de structure et de composition uniformes, telles qu'il induise ou non une réponse biologique spécifique de façon consistante

NOTE Un matériau de référence est dit homogène si la réponse biologique à un essai spécifique se trouve être dans les limites d'incertitude spécifiées de l'essai, indépendamment du lot de matériau dont l'échantillon est extrait.

3.10

relargables

substances qui peuvent être libérées d'un dispositif médical ou d'un matériau pendant l'utilisation clinique

3.11**témoin négatif**

matériau et/ou substance bien caractérisés qui, lors d'essais réalisés selon un mode opératoire spécifique, démontrent l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse négative reproductible, non réactive ou minimale lors de l'expérimentation

NOTE En pratique, les témoins négatifs sont des matériaux de référence qui peuvent inclure les blancs et les véhicules/solvants d'extraction.

3.12**témoin positif**

matériau et/ou substance bien caractérisés qui, lors d'essais réalisés selon un mode opératoire spécifique, démontrent l'aptitude du système à fournir une réponse positive reproductible ou réactive lors de l'expérimentation

3.13**matériau de référence****MR**

matériau ou substance dont une ou plusieurs valeur(s) de la (des) propriété(s) est (sont) suffisamment homogène(s) et bien définie(s) pour permettre son utilisation en vue de l'étalonnage d'un appareil, l'évaluation d'une méthode de mesure ou l'attribution de valeurs aux matériaux

NOTE 1 Adapté de l'ISO Guide 30:1992, définition 2.1.

NOTE 2 Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, est considéré(e) comme matériau de référence tout matériau ou toute substance qui, lors d'essais réalisés selon le mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse prévisible et reproductible. La réponse peut être négative ou positive.

3.14**extraction avec simulation d'utilisation**

extraction réalisée pour démontrer la conformité aux exigences de la présente partie de l'ISO 10993 par évaluation des taux de matériau relargable acceptables pour le patient ou l'utilisateur, lors d'une utilisation de routine d'un dispositif, par une méthode d'extraction qui simule l'utilisation du produit

NOTE La charge de validation incombant au laboratoire d'analyse est destinée à démontrer que la simulation d'extraction est effectuée dans des conditions créant la plus grande sollicitation par rapport à l'utilisation prévue. Il convient de procéder à la simulation d'utilisation du produit en supposant que le dispositif est affecté à la catégorie la plus rigoureuse pendant la durée d'exposition et qu'il faut prendre en considération tant le ou les tissus exposés que la température d'exposition.

3.15**stabilité**

capacité d'un matériau, lorsqu'il est entreposé dans des conditions spécifiées, à conserver une capacité à induire une réponse biologique spécifiquement définie, dans des limites spécifiées, pour une période de temps spécifiée

NOTE Adapté de l'ISO Guide 30:1992, définition 2.7.

3.16**échantillon d'essai**

dispositif médical, composant ou matériau (ou échantillon représentatif de celui-ci, fabriqué et traité par des méthodes équivalentes) ou extrait ou partie de celui-ci, soumis à des essais ou à une évaluation biologiques ou chimiques

4 Exigences générales

4.1 Lors de l'identification des phénomènes dangereux et de l'estimation des risques liés aux dispositifs médicaux, les phénomènes dangereux dus aux modifications du processus de fabrication ou à un contrôle insuffisant de ce dernier doivent être pris en compte lors de la conception et de la préparation des échantillons d'essai, tels que décrits dans l'ISO 14971. Une attention particulière doit être accordée aux résidus de ces processus de fabrication, par exemple aux éléments traces et aux agents de désinfection et de nettoyage.

4.2 En raison du nombre de systèmes biologiques expérimentaux différents décrits dans l'ISO 10993, il convient que les normes particulières s'y rapportant soient consultées pour s'assurer de leur pertinence pour un système expérimental donné.

4.3 Les témoins expérimentaux doivent être utilisés lors d'évaluations biologiques pour valider un mode opératoire d'essai et/ou pour comparer les résultats entre matériaux. Selon les essais biologiques utilisés, des témoins négatifs et/ou positifs, ainsi que des blancs, doivent être utilisés.

NOTE Un même type de témoin peut être applicable à différents essais et permettre une référence croisée à d'autres matériaux et méthodes d'essai établis. Des lignes directrices supplémentaires relatives au choix des témoins expérimentaux sont données dans l'Annexe A. L'utilisation de témoins positifs pour les essais in vivo peut être affectée par la réglementation concernant la protection des animaux.

5 Matériaux de référence (MR)

5.1 Généralités

Les MR sont établis par des laboratoires individuels. Le laboratoire individuel détermine l'étendue des caractérisations chimique, physique et biologique. Des articles disponibles dans le commerce peuvent être utilisés comme MR.

NOTE 1 Voir également l'ISO Guide 35.

Le choix des MRC se fait en fonction de leur extrême pureté, de leurs caractéristiques critiques, de leur aptitude à l'emploi prévu et, en général, de leur disponibilité. Les caractéristiques critiques chimiques, physiques et biologiques doivent être déterminées à l'aide d'essais interlaboratoires réalisés dans au moins trois laboratoires et mises à la disposition du conducteur des essais par le distributeur.

NOTE 2 Il est souhaitable que les fournisseurs s'engagent à mettre à disposition des utilisateurs les MR et les MRC pendant au moins cinq ans. Il peut être également souhaitable que la source du MR ou du MRC publie une «formulation ouverte» du matériau, c'est-à-dire qu'elle publie la source des matériaux et les détails du processus nécessaire pour garantir l'uniformité des lots de MR.

5.2 Certification des MR pour les essais de sécurité biologique

5.2.1 La qualification d'un MR consiste en un mode opératoire permettant d'établir la valeur qualitative ou numérique de la réponse biologique du matériau soumis à des conditions d'essai spécifiées, garantissant ainsi la reproductibilité de la réponse intralaboratoire et/ou interlaboratoires. La gamme de réponses biologiques associées au matériau doit être établie à l'aide d'essais interlaboratoires.

NOTE Voir également l'ISO Guide 34.

5.2.2 Les fournisseurs de MR doivent certifier les matériaux. Le fournisseur détermine l'étendue des caractérisations physique et chimique effectuées. Les laboratoires individuels qui utilisent les MR doivent identifier la caractérisation biologique nécessaire pour qualifier un MR destiné à être utilisé pour un essai ou un mode opératoire spécifique. Il est possible d'utiliser des articles disponibles dans le commerce comme MR à condition qu'ils soient certifiés et qualifiés.

5.2.3 La certification d'un MR est un mode opératoire qui permet d'établir la valeur qualitative ou numérique de la réponse biologique du matériau soumis à des conditions d'essai spécifiées. Ce processus sert à valider l'évaluation du matériau pour cette réponse particulière et aboutit à la délivrance d'un certificat. La réponse biologique du matériau doit être établie à l'aide d'essais interlaboratoires.

6 Utilisation des MR comme témoins expérimentaux

6.1 Les MR ou les MRC doivent être utilisés lors d'essais biologiques comme matériaux de contrôle afin de démontrer l'aptitude d'un mode opératoire à fournir une réponse reproductible, par exemple positive et/ou

négative. Tout matériau utilisé à cette fin doit être caractérisé à l'aide de chaque mode opératoire d'essai biologique pour lequel le matériau est souhaité. Un matériau caractérisé, puis certifié, pour une réponse ou une méthode d'essai de référence, par exemple pour la réaction d'hypersensibilité retardée, ne doit pas être utilisé comme MR pour une autre méthode, par exemple pour la cytotoxicité, sans une validation supplémentaire.

NOTE L'utilisation d'un MR rendra plus aisée la comparaison entre les réponses obtenues dans les laboratoires et contribuera à évaluer la reproductibilité de la performance de l'essai au niveau de chaque laboratoire. Pour comparer la réponse biologique, il est souhaitable d'utiliser des MR présentant une gamme de réponses, par exemple minimales, intermédiaires ou élevées.

6.2 Les MR utilisés comme témoins expérimentaux doivent être conformes aux systèmes d'assurance qualité du fabricant et du laboratoire d'essai. Ils doivent être identifiés quant à leur source, leur fabricant, leur qualité et leur type. Les MR sont préparés comme décrit à l'Article 8.

6.3 Lorsque les MR sont utilisés comme témoins expérimentaux, ils doivent appartenir à la même classe de matériau que l'échantillon, c'est-à-dire polymères, céramiques, métaux, colloïdes, etc. Toutefois, des produits chimiques purs peuvent être utilisés comme témoins expérimentaux lors de protocoles mécanistiques, comme la génotoxicité et les essais de réaction d'hypersensibilité à immunité retardée.

7 Choix des échantillons

7.1 L'essai doit être réalisé sur le produit fini ou sur des échantillons représentatifs des produits finis ou encore sur des matériaux préparés comme le produit fini (voir l'ISO 10993-1) ou sur des extraits appropriés de l'un de ces éléments. Le choix de l'échantillon doit être justifié.

NOTE Dans le cas de matériaux qui réticulent in situ, différents échantillons représentatifs du matériau réticulé par rapport au matériau non réticulé pourraient être nécessaires.

7.2 Le même mode opératoire pour le choix d'échantillons d'essai s'applique lorsqu'un extrait est requis.

8 Préparation des échantillons et des MR

8.1 Les échantillons et les MR doivent être manipulés avec précaution de manière à éviter toute contamination. Tout résidu provenant du processus de fabrication doit être considéré comme faisant partie intégrante du dispositif, de la partie de dispositif ou du composant.

NOTE Pour des recommandations supplémentaires concernant la préparation, voir l'Annexe B.

- a) Les échantillons prélevés sur des dispositifs stérilisés et des MR doivent être manipulés de manière aseptique lorsque le mode opératoire d'essai le permet.
- b) Les échantillons prélevés sur des dispositifs qui sont habituellement fournis non stérilisés, mais qui demandent une stérilisation avant utilisation, doivent être stérilisés par la méthode recommandée par le fabricant et manipulés de manière aseptique lorsque le mode opératoire d'essai le permet.
- c) Si les échantillons sont nettoyés avant d'être stérilisés, l'influence du processus de nettoyage et de l'agent nettoyant doit être prise en compte lors de la sélection et de la manipulation de l'échantillon.

8.2 Les échantillons prélevés sur des dispositifs non requis pour être stériles à l'utilisation doivent être utilisés tels qu'ils ont été fournis et manipulés dans des conditions aseptiques tout au long de la préparation de l'échantillon. Lorsque des échantillons stérilisés sont exigés pour le mode opératoire d'essai, l'influence de la stérilisation ou du procédé de restérilisation sur l'échantillon et les MR doit être prise en compte.

8.3 Lorsque les échantillons et les MR ont besoin d'être coupés en plusieurs morceaux comme décrit en 10.3.3, l'influence des surfaces qui auparavant n'étaient pas exposées, par exemple les lumières ou des surfaces incisées, doit être prise en compte. Les outils utilisés pour couper les dispositifs médicaux en parties représentatives doivent être nettoyés après chaque utilisation afin d'éviter toute contamination.

9 Choix des parties représentatives d'un dispositif

9.1 Si un dispositif ne peut pas être soumis à essai en tant que dispositif complet, chaque matériau individuel présent dans le produit fini doit être représenté de manière proportionnelle dans l'échantillon d'essai.

- a) L'échantillon d'essai de dispositifs ayant des revêtements de surface doit comprendre à la fois le matériau de revêtement et le substrat, même si le substrat n'entre pas en contact avec les tissus.
- b) L'échantillon d'essai doit comprendre une partie représentative du joint et/ou du système assurant l'étanchéité dans les cas où des adhésifs, des scellements par radiofréquence ou des scellements par solvants sont utilisés lors de la fabrication d'une partie du dispositif qui est en contact avec les patients.

9.2 Les matériaux composites doivent être soumis à essai en tant que matériaux finis.

9.3 Lorsqu'un dispositif est composé de plusieurs matériaux, la possibilité de synergie ou d'interactions entre ces matériaux doit être prise en compte lors du choix de l'échantillon.

9.4 L'échantillon à évaluer doit être choisi de façon à maximiser le contact des composants avec le dispositif expérimental, dès lors que les composants d'un dispositif médical sont connus pour leur aptitude potentielle à donner une réponse biologique.

10 Préparation d'extraits d'échantillons

10.1 Généralités

Lorsque des extraits de dispositif sont requis pour un mode opératoire d'essai, les solvants d'extraction et les conditions d'extraction doivent être adaptés à la nature et à l'utilisation du produit fini ainsi qu'à l'objectif de l'essai, soit l'identification des phénomènes dangereux, l'estimation des risques ou l'évaluation des risques. Lors du choix des conditions d'extraction, il faut tenir compte des propriétés physico-chimiques des matériaux du dispositif, des substances relargables ou des résidus.

NOTE Pour des recommandations supplémentaires sur l'extraction des échantillons, voir l'Annexe C.

10.2 Récipients utilisés pour l'extraction

10.2.1 L'extraction doit être réalisée dans des récipients propres, fermés, chimiquement inertes et dotés d'un espace minimal de tête libre.

10.2.2 Pour s'assurer que les récipients d'extraction ne dénaturent pas les extraits d'échantillons, il faut utiliser

- a) des tubes en verre borosilicaté munis d'un bouchon possédant un joint inerte, par exemple du poly(tétrafluoroéthylène), et
- b) d'autres récipients d'extraction à base de matériau inerte requis pour des matériaux et/ou des protocoles d'extraction spécifiques.

10.3 Conditions et méthodes d'extraction

10.3.1 Les conditions d'extraction sont fondées sur des pratiques courantes et justifiées au motif de fournir une approche normalisée qui représente, à plusieurs égards, une exagération appropriée de l'utilisation du produit. L'extraction doit être réalisée dans l'une des conditions suivantes (voir aussi C.5):

- a) $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ pendant (72 ± 2) h;
- b) $(50 \pm 2) ^\circ\text{C}$ pendant (72 ± 2) h;