



**Norme
internationale**

ISO 10993-7

**Évaluation biologique des
dispositifs médicaux —**

**Partie 7:
Résidus de stérilisation à l'oxyde
d'éthylène**

Biological evaluation of medical devices —

Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

**Troisième édition
2026-04**

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2026

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

	Page
Avant-propos	iv
Introduction	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Exigences	6
4.1 Généralités	6
4.2 Classification des dispositifs	7
4.3 Limites admissibles	7
4.3.1 Généralités	7
4.3.2 Dispositifs à exposition limitée	8
4.3.3 Dispositifs à exposition prolongé	9
4.3.4 Dispositifs à exposition long terme	10
4.3.5 Situations particulières	11
4.3.6 Niveau de contact tolérable [Tolerable contact level]	12
4.4 Détermination des résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène	13
4.4.1 Mode opératoire	13
4.4.2 Validation de la méthode d'essai	13
4.4.3 Échantillon de produit	13
4.4.4 Rapports échantillon/liquide	14
4.4.5 Extraction du dispositif	14
4.4.6 Systèmes à plusieurs dispositifs	14
5 Libération du produit	14
5.1 Généralités	14
5.2 Libération des produits par lots	15
5.3 Libération des produits après un temps d'aération minimal spécifié	15
5.4 Mode opératoire pour la libération des produits en présence de courbes de dissipation des résidus	15
6 Adoption de produits dans une famille d'aération établie	16
7 Évaluation des modifications	16
Annexe A (informative) Recommandations pour l'application du présent document pour la détermination des taux résiduels d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène dans les dispositifs médicaux	17
Annexe B (informative) Facteurs influençant les résidus sur le produit	28
Annexe C (informative) Justification des dispositions du présent document	31
Annexe D (informative) Établissement de limites admissibles d'oxyde d'éthylène	39
Annexe E (informative) Établissement de limites admissibles de chlorhydrate d'éthylène	59
Annexe F (informative) Éthylène glycol	69
Annexe G (normative) Évaluation des chromatogrammes en phase gazeuse	74
Annexe H (informative) Détermination des taux d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène par chromatographie en phase gazeuse	78
Annexe I (informative) Préparation d'étalons d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène	82
Annexe J (informative) Méthodes de mesure des résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène	87
Annexe K (informative) Exemples de méthodes de libération des produits	97
Bibliographie	118

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 (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier, de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de propriété revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse www.iso.org/brevets. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié tout ou partie de tels droits de brevet.

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir www.iso.org/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, en collaboration avec le comité technique CEN/TC 206 du Comité européen de normalisation (CEN), *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-7:2008), qui a fait l'objet d'une révision technique. Elle incorpore également l'amendement ISO 10993-7:2008/Amd 1:2019 et le rectificatif technique ISO 10993-7:2008/Cor 1:2009.

Les principales modifications sont les suivantes:

- les limites admissibles et les conditions d'extraction ont été établies en fonction de la population de patients et de la durée d'utilisation;
- l'utilisation d'une appréciation du risque pour établir les limites admissibles a été autorisée;
- des recommandations supplémentaires sur la libération des produits ont été fournies;
- des recommandations supplémentaires concernant la détermination des résidus et les facteurs qui ont une incidence sur les résidus ont été fournies.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

Introduction

Comme indiqué dans l'introduction de l'ISO 11135, pour déterminer s'il y a lieu d'utiliser de l'oxyde d'éthylène (OE) pour la stérilisation de dispositifs médicaux, il est important de s'assurer que les taux résiduels d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène (ECH) présentent un minimum de risque pour le patient lors de l'usage prévu du produit. Par conséquent, il est important d'envisager l'utilisation de matériaux et de procédés de stérilisation alternatifs pendant le développement et la conception du produit. L'oxyde d'éthylène est connu pour présenter de nombreux effets biologiques. Lors de la mise au point du présent document, ces effets ont été pris en considération et ils comprennent des irritations, des lésions organiques, une mutagénicité, une carcinogénicité, ainsi que des effets sur la reproduction chez l'être humain et l'animal. Les effets nocifs du chlorhydrate d'éthylène et de l'éthylène glycol (EG) ont fait l'objet du même type de considérations. Le chlorhydrate d'éthylène peut se former lorsque l'oxyde d'éthylène entre en contact avec des ions chlorure libres, tandis que l'EG est un produit de réaction hydrolytique de l'oxyde d'éthylène et de l'eau. En pratique, pour la plupart des dispositifs, l'exposition à l'oxyde d'éthylène et au chlorhydrate d'éthylène est considérablement plus faible que les limites maximales admissibles définies dans le présent document. Aucune limite admissible n'est indiquée pour l'éthylène glycol. En effet, l'appréciation du risque a démontré que lorsque les résidus d'oxyde d'éthylène sont contrôlés, il est peu probable que des résidus significatifs d'éthylène glycol soient présents.

Les exigences du présent document s'ajoutent aux exigences en matière d'évaluation biologique indiquées dans l'ISO 10993-1. Les exigences relatives à l'évaluation, associées aux valeurs limites résiduelles du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène, justifient ainsi la sécurité d'emploi d'un dispositif stérilisé à l'oxyde d'éthylène pour la durée de contact prévue. Les taux résiduels maximaux admissibles pour le chlorhydrate d'éthylène (ECH) pouvant être présents dans les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène sont également spécifiés. Les effets locaux (par exemple, les irritations) ont été pris en compte et sont intégrés dans la TCL comme traité en [4.3.6.2](#) et dans l'[Annexe D](#) pour l'oxyde d'éthylène et en [4.3.6.3](#) et dans l'[Annexe E](#) pour le chlorhydrate d'éthylène.

Dans cette édition du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026), une approche par coefficient d'incertitude est utilisée pour dériver les valeurs de la prise tolérable (TI) spécifiques à la durée d'exposition à l'oxyde d'éthylène et au chlorhydrate d'éthylène (exprimées en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). En outre, cette édition du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026) introduit la conversion de chaque valeur de prise tolérable d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène en valeurs limites admissibles d'exposition cumulée spécifiques à une sous-population (exprimées en milligramme par dispositif), qui sont utilisées pour déterminer la mesure dans laquelle l'oxyde d'éthylène et le chlorhydrate d'éthylène, extraits dans des conditions et des périodes cliniquement pertinentes, doivent être réduits après la stérilisation.

La présente édition du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026) applique une approche différente de celle de l'ISO 10993-17:2023 en matière de détermination des limites admissibles de manière à faciliter le développement, la validation et le contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène dans la fabrication de dispositifs médicaux finis, en mettant l'accent sur l'appréciation du risque associé à trois constituants chimiques potentiellement présents dans les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Le présent document étend ces connaissances en calculant la plus grande quantité d'oxyde d'éthylène, de chlorhydrate d'éthylène ou d'EG pouvant être présente dans un dispositif médical de manière à ce qu'il satisfasse toujours aux exigences de l'ISO 10993-17 lorsque ce dispositif a été exposé aux paramètres validés du cycle de stérilisation. Cette quantité maximale ou limite admissible est exprimée en milligramme par dispositif jugé acceptable en cas d'absorption par l'organisme à la suite d'une exposition à ce dispositif médical. Lors de la validation du procédé de stérilisation à utiliser pour un produit ou un groupe de produits, ces limites admissibles aideront à déterminer les paramètres de stérilisation appropriés tels que la concentration de gaz stérilisant, le temps d'exposition, la température d'aération et le temps de maintien en quarantaine. En outre, les organismes de réglementation, les fabricants et les distributeurs modifiant le dispositif peuvent utiliser ces limites admissibles afin d'optimiser leurs procédés, pour aider à la sélection et à la qualification de matériaux alternatifs, en vue de protéger la santé des patients.

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les limites admissibles (AL) des résidus d'oxyde d'éthylène (OE) et de chlorhydrate d'éthylène (ECH) pour des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène, les modes opératoires pour le mesurage de l'oxyde d'éthylène et du chlorhydrate d'éthylène et les méthodes de mesure en vue de déterminer leur conformité et de procéder à leur libération. Des informations supplémentaires, comprenant des recommandations et un organigramme montrant comment le présent document est appliqué, sont également incluses dans les [Annexe A](#), [Annexe B](#), [Annexe C](#), [Annexe D](#), [Annexe E](#), [Annexe F](#), [Annexe G](#), [Annexe H](#), [Annexe I](#), [Annexe J](#) et [Annexe K](#).

Les dispositifs stérilisés à l'oxyde d'éthylène ne présentant pas de contact direct ou indirect avec le patient ou avec l'utilisateur (par exemple, les dispositifs de diagnostic in vitro) ne sont pas couverts par le présent document. Le présent document ne s'applique pas aux dispositifs dont il a été démontré qu'ils n'absorbent ni ne retiennent l'oxyde d'éthylène ou son produit de dégradation, le chlorhydrate d'éthylène, tels que les dispositifs médicaux constitués exclusivement d'alliages métalliques et de verre, voir [l'Article C.5^{\[228\]}](#).

NOTE Le présent document ne spécifie pas les limites pour l'éthylène glycol (EG). Aucune limite d'exposition n'est définie pour l'éthylène glycol (EG), car l'estimation du risque dans [l'Annexe F](#) indique que les niveaux admissibles calculés sont supérieurs à ceux susceptibles d'être trouvés dans un dispositif médical.

2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences 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 10993-1:2025, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-23:2021, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 23: Essais d'irritation*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et les définitions de l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing: platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

3.1 aération

phase du *cycle* (3.5) de stérilisation durant laquelle l'agent stérilisant et/ou ses produits de réaction sont désorbés du produit de santé jusqu'à l'obtention de niveaux prédéterminés

Note 1 à l'article: L'aération peut être effectuée dans la chambre de stérilisation ou dans une chambre ou salle séparée.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.7, modifié — La Note 1 à l'article a été ajoutée.]

3.2 limite admissible

AL
quantité de *résidus* (3.19) d'oxyde d'éthylène ou de chlorhydrate d'éthylène sur un seul dispositif comme condition de libération

Note 1 à l'article: Les limites admissibles s'expriment en milligramme par dispositif pour chaque période d'exposition. Ces limites représentent des risques biologiques acceptables pour les dispositifs médicaux dans les circonstances de leur durée d'exposition prévue.

3.3 exposition cumulée

quantité totale d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène qui entre en contact avec le corps pendant une période de temps déterminée

Note 1 à l'article: L'exposition cumulée peut s'appliquer en cas d'utilisations consécutives du même dispositif ou lors de l'application de nouveaux dispositifs du même type pour le même patient (par exemple, utilisation répétée d'un dispositif pendant une période de temps spécifiée).

3.4 coefficient d'exposition concomitante

CEF
facteur de *sécurité* (3.20) numérique qui tient compte de l'exposition du patient à l'utilisation simultanée d'autres dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène, différents du dispositif médical en question

Note 1 à l'article: Le CEF est calculé à partir de la réciproque du nombre de dispositifs (un divisé par le nombre de dispositifs) utilisés au cours d'une procédure. La *valeur par défaut* (3.6) de 0,2 suppose que quatre autres dispositifs sont utilisés au cours d'une procédure, voir le 4.4.5 et l'Article D.6 pour plus de détails.

3.5 cycle

ensemble de paramètres du processus de stérilisation

3.6 valeur par défaut

valeur ou facteur utilisé dans le calcul d'un *niveau de contact tolérable* (3.22) ou d'une *prise tolérable* (3.24), en l'absence de données spécifiques [par exemple, un *coefficient d'incertitude* (3.26)]

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.5, modifié — «dose d'exposition la plus défavorable» a été supprimé des définitions.]

3.7 dose-réponse

relation entre le dosage et le dommage observable

Note 1 à l'article: En général, il existe deux types de relations dose-réponse. Le premier type concerne la variation de la réponse d'un individu à une gamme de doses. Le deuxième type concerne la distribution de la réponse parmi les individus à une gamme de doses.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.6]

3.8

extraction exhaustive

extraction en plusieurs étapes réalisée pour que la quantité de matériau extraite retrouvée dans une étape d'extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée lors de l'étape d'extraction initiale

Note 1 à l'article: Compte tenu du point d'ébullition de l'oxyde d'éthylène (OE) (10,7 °C) et du fait que des substances autres que l'oxyde d'éthylène et le chlorhydrate d'éthylène peuvent être extraites du dispositif évalué, l'analyse gravimétrique n'est pas appropriée pour déterminer le niveau d'exhaustivité.

[SOURCE: ISO 10993-18:2020, 3.15, modifié — «par analyse gravimétrique (ou obtenue par d'autres moyens)» a été supprimé de la définition et la Note 1 à l'article a été ajoutée.]

3.9

atteinte à la santé

réaction indésirable, telle qu'une altération de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement, de la reproduction ou de la durée de vie, qui:

- a) altère la fonction d'un organe/système, d'un organisme ou d'une (sous-)population;
- b) réduit la capacité à tolérer une fonction altérée; ou
- c) augmente la vulnérabilité à d'autres influences qui altèrent la fonction

Note 1 à l'article: Les exemples de (sous-)population comprennent, sans toutefois s'y limiter, les hommes, les femmes, les nouveau-nés prématurés, les adultes.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.8]

3.10

charge

lot de stérilisation

charge de stérilisation

produit, équipement ou matériaux à traiter ensemble dans un *cycle* (3.5) de fonctionnement

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.155, modifié — ajout des termes admis «lot de stérilisation» et «charge de stérilisation».]

3.11

implant

dispositif médical ou l'un de ses composants, destiné à être introduit dans le corps humain ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil au moyen d'une intervention chirurgicale et qui est destiné à rester en place après l'intervention

Note 1 à l'article: La durée de l'implant dans le corps dépend du besoin clinique.

[SOURCE: ISO 10993-1:2025, 3.21]

3.12

irritation

réaction inflammatoire non spécifique localisée à une application unique, répétée ou continue d'une substance/d'un matériau

Note 1 à l'article: L'irritation de la peau est une réaction réversible qui se caractérise principalement par un érythème local (rougeur) et un gonflement (œdème) de la peau.

[SOURCE: ISO 10993-23:2021, 3.7]

3.13

niveau le plus bas d'effet indésirable observé [lowest observed adverse effect level]

LOAEL

concentration ou quantité la plus faible d'un constituant identifié découvert par expérience ou par observation qui provoque une *atteinte à la santé* (3.9) identifiable de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.13, modifié — La Note 1 à l'article a été supprimée.]

3.14

niveau d'irritation minimal [minimally irritating level]

MIL

plus petite quantité par unité de surface d'un constituant identifié qui est irritant pour le tissu au niveau du site de contact, déterminée par des preuves expérimentales ou des preuves par observation valides

Note 1 à l'article: Le niveau d'irritation minimal est exprimé en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.15]

3.15

coefficient de correction [modifying factor]

MF

produit mathématique des *coefficients d'incertitude* (3.26)

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.16]

3.16

niveau de non-irritation [non-irritating level]

NIL

plus grande quantité par unité de surface d'un constituant identifié qui ne provoque pas d'*irritation* (3.12) pour le tissu au niveau du site de contact, déterminée par des preuves expérimentales ou des preuves par observation valides

Note 1 à l'article: Le niveau d'irritation minimal est généralement exprimé en milligrammes par centimètre carré (mg/cm^2) ou microgrammes par centimètre carré (mg/cm^2 ou $\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.17, modifié — «généralement» et «milligrammes par centimètre carré (mg/cm^2) ou» a été ajouté dans la Note 1 à l'article.]

3.17

niveau sans effet indésirable observé [no observed adverse effect level]

NOAEL

concentration ou quantité la plus grande d'un constituant identifié découverte par expérience ou par observation qui ne provoque aucune *atteinte à la santé* (3.9) identifiable de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

Note 1 à l'article: Le niveau sans effet indésirable observé est exprimé en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.18]

3.18

modélisation pharmacocinétique à base physiologique

modélisation PBPK

système de modélisation des effets biologiques qui tient compte des différences métaboliques et pharmacocinétiques au sein des espèces d'animaux

Note 1 à l'article: Il convient d'utiliser ces données chaque fois qu'elles sont disponibles et qu'elles s'appliquent à la durée d'exposition prévue pour le dispositif médical.

3.19

résiduel résiduelle

quantité d'oxyde d'éthylène, de chlorhydrate d'éthylène ou d'éthylène glycol qui reste dans ou sur le produit après stérilisation à l'oxyde d'éthylène

3.20

sécurité

absence de risque inacceptable

[SOURCE: ISO 14971:2019, 3.26]

3.21

extraction avec simulation d'utilisation

extraction selon une méthode qui simule l'utilisation clinique

Note 1 à l'article: Une extraction avec simulation d'utilisation est réalisée pour estimer le type et la quantité de substances supposées être libérées par un dispositif médical au cours de son utilisation clinique. Une extraction avec simulation d'utilisation est conçue pour produire un profil de produits extractibles qui représente le profil de produits relargables le plus défavorable. Cela signifie que tous les produits relargables sont aussi extractibles et que les niveaux de tous les extractibles individuels sont au moins égaux aux niveaux de tous les relargables individuels.

[SOURCE: ISO 10993-18:2020, 3.35]

3.22

niveau de contact tolérable [tolerable contact level]

TCL

estimation de l'exposition par contact de surface à un constituant identifié, sans *irritation* (3.12) significative

Note 1 à l'article: Le niveau de contact tolérable est exprimé en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de tissu au site de contact.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.25]

3.23

exposition tolérable [tolerable exposure]

TE

produit de la *prise tolérable* (3.24), de la masse corporelle et du *coefficient d'exposition concomitante* (3.4)

Note 1 à l'article: l'exposition tolérable est généralement exprimée en milligrammes par jour pour le patient.

3.24

prise tolérable [tolerable intake]

TI

estimation de l'exposition quotidienne d'un constituant identifié pendant une période déterminée (par exemple, aiguë, subaiguë, subchronique ou chronique), sur la base de la masse corporelle, qui est considérée comme ne causant pas d'*atteinte à la santé* (3.9) significative

Note 1 à l'article: La prise tolérable est généralement exprimée en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Elle est dérivée pour établir une *limite admissible* (3.2) pour un constituant d'un dispositif médical.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.26, modifié — «normalement» a été ajouté et «limite d'exposition toxicologique» a été remplacée par «une *limite admissible* (3.2)» dans la Note 1 à l'article.]

3.25

appréciation du risque toxicologique

détermination de la possibilité qu'une dose d'exposition d'un constituant puisse ou non provoquer une *atteinte à la santé* (3.9) significative

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.29]

3.26

coefficient d'incertitude [uncertainty factor]**UF**

valeur numérique tenant compte des incertitudes lors de l'extrapolation d'un point de départ à des individus pouvant être exposés à un constituant préoccupant du point de vue toxicologique

EXEMPLE Les types d'extrapolation comprennent, sans toutefois s'y limiter, les types suivants: intraespèce, inter-espèces, voie d'administration et durée de l'étude.

[SOURCE: ISO 10993-17:2023, 3.31]

4 Exigences

4.1 Généralités

Le présent article spécifie les limites résiduelles maximales admissibles d'oxyde d'éthylène (OE) et de chlorhydrate d'éthylène (ECH) présentes individuellement dans chaque dispositif médical stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Les effets locaux (aigus) (par exemple, l'irritation) ont été pris en compte et sont incorporés dans la TCL.

Les exigences du présent document doivent s'appliquer en plus des exigences définies dans l'ISO 10993-1. Toutes les exigences applicables de l'ISO 10993-1 doivent prendre en compte le taux résiduel d'oxyde d'éthylène au moment de la libération de chaque dispositif médical individuel. Les résultats de l'estimation biologique du dispositif peuvent conduire à des limites autres que celles définies en [4.3](#), qui sont élaborées pour protéger contre l'irritation locale et les effets systémiques.

Les dispositifs médicaux déjà sur le marché et pour lesquels la conformité à l'édition précédente de ce document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2008/Cor 1:2009 avec l'ISO 10993-7:2008/Amd 1:2019) a déjà été démontrée n'ont pas nécessairement à réaliser de nouveaux essais pour être en conformité avec la présente édition de ce document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026). Un examen confirmant qu'aucun des problèmes identifiés dans l'ISO 10993-1:2025, Article 10 ne s'est produit doit être effectué. Si au moins un changement a été effectué sur le dispositif, une nouvelle appréciation du risque biologique doit être effectuée pour démontrer la conformité aux limites admissibles. Cela peut nécessiter la réalisation de nouveaux essais pour démontrer la conformité à la présente édition du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026). Les éditions précédentes du présent document indiquaient une limite de 4 mg pour l'oxyde d'éthylène et de 9 mg pour le chlorhydrate d'éthylène pour les adultes (70 kg de masse corporelle) ayant une exposition limitée [avec le coefficient d'exposition concomitante (CEF) égal à 0,2] et un coefficient d'incertitude 1 (UF1) de 10 pour la variabilité intra-espèce. D'un point de vue toxicologique, ces valeurs ne sont pas significativement différentes des valeurs calculées dans l'édition actuelle du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2026) et, par conséquent, ces changements dans les AL ne justifient pas la ré-évaluation d'un produit qui répondait aux limites de l'édition précédente du présent document (c'est-à-dire l'ISO 10993-7:2008/Cor 1:2009 avec l'ISO 10993-7:2008/Amd 1:2019).

Un diagramme de flux présentant des directives pour l'application du présent document dans le cadre de la détermination des résidus d'oxyde d'éthylène dans les dispositifs médicaux est fourni dans l'[Annexe A](#).

NOTE 1 Les informations sur la dérivation des limites dans le présent document, ainsi que d'autres informations et directives en rapport avec l'utilisation du présent document, se trouvent dans les [Annexe C](#), [Annexe D](#) et [Annexe E](#).

NOTE 2 Tout au long du présent document, les chiffres calculés à partir des formules ont été arrondis suivant les règles fournies dans la NIST Special Publication 811^[248]. Ainsi, le nombre de chiffres significatifs de la littérature source (généralement deux) a été conservé; il n'a été augmenté (généralement à trois chiffres significatifs) que quand le résultat calculé ne fournissait une quantité adéquate d'informations pertinentes qu'avec un plus grand nombre de chiffres significatifs. Cette évaluation est conforme à la NIST Special Publication 811:2008, B.7.2.^[248]

4.2 Classification des dispositifs

Pour établir les doses journalières maximales d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène qu'un dispositif médical peut délivrer aux patients, le dispositif médical doit être classé en fonction de la durée du contact avec le corps, conformément à l'ISO 10993-1:

- a) exposition limitée;
- b) exposition prolongée;
- c) exposition long terme.

Si un dispositif peut appartenir à plusieurs catégories de durée, les méthodes d'essai ou les évaluations les plus rigoureuses doivent s'appliquer. Si un dispositif est destiné à une utilisation répétée ou multiples, il faut décider de la catégorie de durée d'un dispositif en tenant compte de l'effet cumulé potentiel, en gardant à l'esprit la période pendant laquelle l'exposition cumulée se produit. Par exemple, une cartouche de dialyse est utilisée pendant moins de 24 h par traitement, mais des utilisations répétées de la même cartouche ou une cartouche de remplacement pendant plus de 30 jours catégorisent la cartouche comme exposition à long terme.

Pour les dispositifs médicaux qui ont un contact très bref avec le corps, généralement pendant moins d'une minute (par exemple, lancettes, aiguilles hypodermiques, tubes capillaires), il peut être possible de préparer une justification écrite de l'absence potentielle de risque biologique. Pour les produits à utilisation répétée, la période d'exposition totale doit être prise en compte. Cependant, en ce qui concerne les dispositifs médicaux qui peuvent laisser des matériaux en contact avec des tissus après leur retrait (par exemple revêtements, lubrifiants), une évaluation biologique plus détaillée est requise (voir l'ISO 10993-1 pour des recommandations supplémentaires).

4.3 Limites admissibles

4.3.1 Généralités

Pour chaque dispositif médical, l'exposition maximale des patients à l'oxyde d'éthylène et au chlorhydrate d'éthylène ne doit pas dépasser l'AL à l'aide des [Formules \(1\)](#) et [\(2\)](#) sur la base des valeurs par défaut dans le [Tableau 1](#) pour chacune des catégories d'exposition applicables (voir [4.2](#)). D'autres limites peuvent être calculées sur la base d'une appréciation du risque qui tient compte de l'utilisation du dispositif et de la population de patients. La procédure utilisée pour établir la prise tolérable (TI) est décrite à l'[Annexe D](#) pour l'oxyde d'éthylène et à l'[Annexe E](#) pour le chlorhydrate d'éthylène.

Les dispositifs à exposition prolongée sont soumis à des limites supplémentaires concernant les premières 24 h d'une période d'exposition et, dans le cas de dispositifs à exposition long terme, concernant la première période de 24 h et la première période de 30 jours. Ces contraintes définissent des limites sur la quantité d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène qui peut être délivrée au patient pendant ces premières périodes.

Le CEF utilise une valeur par défaut de 0,2 sur la base de cinq dispositifs utilisés simultanément. Si des données sont disponibles sur le nombre de dispositifs utilisés en même temps, par exemple dans les systèmes à plusieurs dispositifs, les kits, les dispositifs à exposition long terme, le CEF par défaut de 0,2 peut être modifié (voir [4.4.5](#), [A.3.3](#) et [D.6.1](#) pour une justification plus détaillée).

L'exposition tolérable (TE) doit être calculée sur la base de la TI multipliée par la masse corporelle (m_b) et le CEF:

$$TE = TI \times m_b \times CEF \quad (1)$$

où

- TE est l'exposition tolérable en mg/j;
- TI est la prise tolérable en mg/kg/j;
- m_b est la masse corporelle en kg;
- CEF est le coefficient d'exposition concomitante.

L'AL doit être déterminée sur la base de l'exposition tolérable multipliée par les jours d'exposition de la catégorie, sauf si une autre limite peut être justifiée. La masse corporelle la plus faible de la population de patients doit être utilisée sur la base de la durée d'exposition prévue pour le dispositif, voir [l'Article C.4](#). L'application de masses corporelles plus élevées, associées à des sous-groupes d'âge de population ou de masses corporelles plus faibles, doit être justifiée et documentée. Voir l'exemple à [l'Article K.11](#).

$$AL = TE \times \left(\frac{D}{N} \right) \quad (2)$$

où

- AL est la limite admissible en milligrammes par dispositif;
- D est le nombre de jours de la durée d'exposition avec le dispositif médical en j;
- N est le nombre maximal de dispositifs utilisés pendant cette durée.

Lorsque la notion de «nombre de dispositifs» médicaux ne s'applique pas (par exemple, la plus grande surface du dispositif qui peut être en contact avec le corps n'est pas la même que la surface du dispositif soumis à essai, ou que le dispositif est en poudre ou liquide), le «nombre de dispositifs utilisés pendant cette durée» dans la [Formule \(2\)](#) doit être remplacé par «la quantité de dispositifs utilisés pendant cette durée». Il convient que la quantité soit exprimée en cm^2 , g ou ml, selon le cas, compte tenu de la forme du dispositif, et l'AL doit être exprimée en mg/cm^2 , mg/g ou mg/ml respectivement. La définition de l'AL doit être modifiée en conséquence.

NOTE Le nombre de dispositifs (N) pris en compte dans la [Formule \(2\)](#) n'est pas lié au CEF, mais au nombre de dispositifs utilisés pendant la durée d'exposition, pour un traitement ou une thérapie, qui peut être égal ou supérieur à 1.

La population visée doit être documentée.

Tableau 1 — Valeurs par défaut de la TE et l'AL pour [Formules \(1\) et \(2\)](#)

Catégorie d'exposition	TI pour l'oxyde d'éthylène	TI pour le chlorhydrate d'éthylène	CEF	Durée d'exposition prévue, D
	mg/kg/j	mg/kg/j		j
limitée	0,3	0,64	0,2	≤ 1
prolongé	0,3	0,27		≤ 30
long terme	0,02	0,029		$\leq 25\,000$ j pour les adultes (>16 a) OU $\leq 5\,840$ j pour la pédiatrie (0 à 16 a) ET $\leq 19\,160$ j pour un adulte (>16 a)

Pour les dispositifs médicaux utilisés dans un groupe d'âge de sous-population pédiatrique, les facteurs à prendre en compte dans le choix d'un nombre moindre de jours (c'est-à-dire < 5 840 j) sont décrits aux [Articles C.4](#) et [D.6.8](#).

4.3.2 Dispositifs à exposition limitée

Les AL pour les dispositifs à exposition limitée sont basées sur la valeur de la TI de 0,3 mg/kg/j pour l'oxyde d'éthylène, 0,64 mg/kg/j pour le chlorhydrate d'éthylène, avec un CEF = 0,2 (par défaut) comme établi en

[Article D.4](#) et [Article E.5](#) respectivement. L'estimation de l'exposition cumulée totale à l'oxyde d'éthylène et au chlorhydrate d'éthylène, obtenue par extraction avec simulation d'utilisation ou extraction exhaustive, doit être comparée à l'AL en cas d'exposition limitée, sauf justification contraire. Par ailleurs, une évaluation visant à évaluer le risque toxicologique associé à l'exposition à l'oxyde d'éthylène ou au chlorhydrate d'éthylène par rapport à la durée d'exposition réelle prévue d'un dispositif spécifique, ainsi que des détails plus pertinents sur le plan clinique pour le dispositif et l'indication, peut être utilisée pour déterminer les limites admissibles appropriées en utilisant [Formules \(3\)](#) à [\(5\)](#):

$$AL = TI \times m_b \times CEF \times \left(\frac{D}{N} \right) \quad (3)$$

EXEMPLE

$$AL_{EO} = 0,3 \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{D}{N} \right) \quad (4)$$

où

- 0,3 est la valeur de prise tolérable en cas d'exposition limitée, en mg/kg/j;
- m_b est la masse corporelle de la population de patients prévue, en kg;
- 0,2 est le coefficient d'exposition concomitante par défaut;
- D est la durée d'exposition prévue jusqu'à 1 jour;
- N est le nombre maximal de dispositifs utilisés pendant cette durée.

$$AL_{ECH} = 0,64 \times m_b \times 0,2 \times \left(\frac{D}{N} \right) \quad (5)$$

où

- 0,64 est la valeur de prise tolérable en cas d'exposition limitée, en mg/kg/j;
- m_b est la masse corporelle de la population de patients prévue, en kg;
- 0,2 est le coefficient d'exposition concomitante par défaut;
- D est la durée d'exposition prévue jusqu'à 1 jour;
- N est le nombre maximal de dispositifs utilisés pendant cette durée.

Des exemples de calculs de l'AL peuvent être trouvés à l'[Annexe K](#).

4.3.3 Dispositifs à exposition prolongé

Les AL pour les dispositifs à exposition prolongé sont basées sur la valeur de TI de 0,3 mg/kg/j pour l'oxyde d'éthylène, 0,27 mg/kg/j pour le chlorhydrate d'éthylène, la masse corporelle m_b , et avec le CEF égal à 0,2 (par défaut) comme établi en [Article D.4](#) et [Article D.5](#). L'estimation de l'exposition cumulée obtenue par extraction avec simulation d'utilisation ou par extraction exhaustive doit être comparée à la limite de durée prolongée applicable pendant 30 jours au maximum, sauf justification contraire. Par ailleurs, une évaluation visant à évaluer le risque toxicologique associé à l'exposition à l'oxyde d'éthylène ou au chlorhydrate d'éthylène par rapport à la durée d'exposition réelle prévue d'un dispositif spécifique, ainsi que des détails