



Epiderme humain reconstruit lors de l'essai d'évaluation de l'irritation cutanée *in vitro* d'un dispositif médical

Source : Alphas

Evaluation des risques biologiques : les méthodes alternatives aux essais *in vivo*

Marianne Lecat,
Pharmacien Toxicologue
chez Alphas

L'innovation scientifique et la limitation de l'expérimentation animale ont engendré des évolutions normatives encourageant aujourd'hui le recours à des méthodes alternatives aux essais *in vivo* dans l'évaluation des risques biologiques des dispositifs médicaux. Alphas fait le point sur le sujet.



Marianne Lecat

Source : Alphas

La série de normes ISO 10993 décrit l'évaluation des risques biologiques qui permet d'assurer la sécurité d'emploi d'un dispositif médical chez le patient et/ou l'utilisateur. Basée sur une approche par étapes de la gestion des risques, cette évaluation a parfois recours à l'expérimentation animale. Les animaux sont en effet encore largement utilisés, avec un total de 1 893 897 animaux sujets à expérimentations en 2021 en France, dont environ 25 000 pour les études toxicologiques et réglementaires des dispositifs médicaux¹.

Du fait de son utilisation historique, le modèle animal est devenu par défaut le *gold standard* de nombreux essais de biocompatibilité. Néanmoins, ces essais *in vivo* ne sont pas toujours pertinents et certains d'entre eux n'ont jamais fait l'objet d'études de validation sur le plan scientifique et/ou réglementaire. En effet, les différences inter espèces entre les animaux et l'Homme constituent l'une des principales limites.

Des méthodes souvent plus efficaces que les tests *in vivo*

Devant le coût des études animales, ces différences inter espèces, la limitation du sacrifice animal et l'accélération de l'innovation scientifique, de nouvelles approches dites « alternatives » : les NAM

(*New Approach Methodologies*) ont vu le jour au cours de ces trois dernières décennies.

D'après la définition de l'EFSA, une méthode alternative est « susceptible d'être utilisée en recherche pour remplacer les tests traditionnels réalisés sur des animaux par des méthodes non invasives ou des méthodes de substitution ». Ces méthodes constituent un ensemble d'outils *in chemico*, *in vitro* et/ou *in silico* en toxicologie, utiles dans la réalisation de l'évaluation des risques liés aux substances résiduelles et/ou matériaux constitutifs des dispositifs médicaux. Elles représentent une opportunité de fournir des informations plus pertinentes permettant de hiérarchiser et caractériser les dangers et les expositions aux matériaux/dispositifs plus rapidement, plus précisément et plus efficacement. Ces méthodes assurent, qui plus est, une prédictivité et une reproductibilité équivalentes voire supérieures aux modèles *in vivo* actuellement utilisés.

A chaque paramètre testé sa méthode alternative

Pour être utilisées dans l'évaluation des risques biologiques des dispositifs médicaux, **les méthodes alternatives doivent être validées d'un point de vue scientifique et réglementaire par des organismes de validation reconnus.**

Les méthodes *in silico* sont de plus en plus utilisées et reconnues dans l'identification des dangers

¹ Source : Enquête statistique 2021, Direction générale de la recherche et de l'innovation

et l'estimation des risques inhérents. Ces outils permettent de définir le profil de danger d'une substance en réduisant considérablement le temps d'obtention des résultats (quasi-instantanée). Dans le cadre de l'évaluation des risques toxicologiques des substances extractibles des dispositifs médicaux, ils répondent à deux exigences :

- fournir une prédictivité à une substance identifiée,
- et établir un seuil de sécurité pour les toxicités systémiques et effets cancéreux en ce qui concerne les substances non identifiées.

Conformément aux normes ISO 10993, les paramètres de cytotoxicité, d'irritation cutanée, de réactivité intradermique, de pyrogénicité, d'hémocompatibilité et de génotoxicité doivent être évalués en première intention par les modèles *in vitro/ex vivo* existants.

D'autres modèles *in vitro* ne figurant pas dans cette série de normes peuvent être utilisés. Ces essais sont généralement applicables à d'autres produits, comme les substances chimiques avec les lignes directrices de l'OCDE.

Des méthodes qui ne couvrent toutefois pas tous les besoins

Les méthodes alternatives possèdent néanmoins des limites. Par exemple, elles ne permettent pas une évaluation à l'échelle d'un organisme vivant entier contrairement aux modèles *in vivo*. En effet,

DeviceMed

INFO

Albhades se différencie par sa combinaison d'expertises en :

- toxicologie,
- physico-chimie,
- microbiologie,
- biologie cellulaire.

Ces expertises permettent un accompagnement personnalisé et agile dans le cadre des validations de procédés et de biocompatibilité.

Son site d'Oraison (04) a été déclaré établissement pharmaceutique en avril 2021 et son site de Romainville est certifié BPF depuis novembre 2021. Accréditée Cofrac sur un grand nombre d'analyses et certifiée ISO 13485, l'entreprise emploie actuellement plus de 110 personnes. Chaque année, elle réinvestit 10 à 15 % de son CA dans son développement.

les interactions entre les tissus, avec la circulation et/ou le système immunitaire au sein d'un organisme vivant sont difficiles à reproduire *in vitro* aujourd'hui.

A noter que certaines méthodes alternatives seules n'ont pas vocation à remplacer l'essai *in vivo*, mais s'inscrivent dans une approche intégrée en matière d'essai et d'évaluation (I.A.T.A.) de plusieurs données/informations préexistantes provenant de plusieurs sources ou essais.

De plus, l'addition de plusieurs modèles alternatifs permet d'augmenter la reproductibilité de l'essai ainsi que sa prédictivité. eg

www.albhades.com

Progress Silicones



Le Silicone, notre cœur de métier

Superficie Salle Blanche : **600m²** • ISO 7 LSR + HCR : **350m²**

ISO 8 EXTRUSION : **250m²** • **6** Presses Injection

2 Lignes d'Extrusion • **3** étuves

La Salle Blanche

Atmosphère dédiée à la production de pièces en silicone destinées aux secteurs médical et pharmaceutique ou tout autre produit susceptible de requérir une fabrication à la pointe de la technologie dans un environnement contrôlé.



www.progress-silicones.fr

Z.I. Les Bourguignons • 84400 Apt

Phone : +33 4 90 74 13 70 • info@progress-silicones.fr