

# Tests d'irritation *in vitro* : quelles perspectives pour le DM ?

Edith Filaire,  
Marina Simon  
et Christian Poinot  
du groupe Icare

La récente publication de la norme ISO 10993-23 : 2021 invite les fabricants de dispositifs médicaux à trouver des alternatives aux tests *in vivo*. Expert en analyse, le laboratoire Icare fait le point sur les avancées actuelles dans ce domaine et les innovations en cours.

Chaque année, 115 millions d'animaux seraient utilisés à des fins scientifiques dans le monde pour la recherche fondamentale, l'évaluation toxicologique des produits chimiques, médicaments, pesticides, biocides et celle des dispositifs médicaux. Néanmoins, le contexte réglementaire incite la limitation de l'expérimentation animale dans ces domaines.

L'encouragement à utiliser des alternatives dans l'Union Européenne a été formalisé par la directive européenne sur les tests animaux en 1986 (Directive 1986/609/CEE révisée en 2010 et devenue Directive 2010/63/UE). Cette dernière stipule qu'un test sur animaux ne doit pas être effectué si une méthode alternative est disponible. Elle doit s'appliquer à toutes les utilisations (recherche fondamentale, appliquée, évaluation de l'efficacité et des dangers des substances), ainsi qu'aux animaux vertébrés, y compris les formes embryonnaires et les céphalopodes. Des protocoles *in vitro*, comme ceux dérivés de l'ingénierie tissulaire, ont alors été développés.

Historiquement, la dimension éthique a été mise en avant avec la règle des trois « R » pour Réduction, Raffinement et Remplacement, le remplacement étant actuellement l'objectif principal des 3R. Un quatrième R est souvent ajouté pour la responsabilité, rappelant que la vie animale est requise et

nécessaire pour l'avancement de la biologie, qu'elle doit donc être considérée avec respect, reflétant l'honnêteté et l'intégrité scientifique.

## Norme ISO 10993-23 : 2021 : une avancée importante

Guidé par ces considérations éthiques et les exigences réglementaires, le monde de l'évaluation biologique des dispositifs médicaux vit une petite révolution avec la récente publication de la nouvelle norme ISO 10993-23:2021 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 23 : Essais d'irritation » qui a été harmonisée pour le marché européen.

La stratégie développée dans cette nouvelle norme reprend **le principe des 3R et est donc une avancée concrète**, offrant la possibilité d'évaluer les risques par des approches alternatives afin de limiter les essais sur des modèles animaux ou humains.

Ces tests *in vitro* constituent la troisième étape après la caractérisation chimique et la revue de la littérature pour évaluer le potentiel irritant des constituants d'un dispositif médical. Les tests *in vivo* ne seront envisagés que si les 3 étapes précédentes ne permettent pas de conclure sur le potentiel irritant. Cette stratégie n'exclut donc en rien la

Pour la Pr Edith Filaire, Directrice Scientifique du groupe Icare, une collaboration entre les chercheurs, les organismes de réglementation et les entreprises est nécessaire pour obtenir la validation de la technologie OoC (Organ-on-a-chip).



Source : Icare

conduite d'essais *in vivo* mais incite les fabricants à avoir une approche plus pragmatique.

Même si plusieurs modèles d'épidermes humains reconstruits (RhE) ont été homologués pour les essais d'irritation cutanée des produits chimiques, seuls deux sont validés pour les extraits de dispositifs médicaux solides, à savoir les modèles SkinEthic RHE et EpiDerm. Ces modèles RhE tentent d'imiter avec précision l'architecture et la physiologie de l'épiderme et consistent en un épiderme viable, comprenant des couches basales, épineuses et granuleuses organisées, ainsi qu'une couche cornée. Bien que très intéressants par rapport au modèle *in vitro* 2D, ils ne reproduisent pas complètement la fonctionnalité du tissu cutané.

## Des évolutions prometteuses

Certaines avancées récentes en ingénierie cutanée ont permis la production d'équivalents de peau qui intègrent une grande variété de types de cellules et de structures mimant davantage la structure réelle de l'organe. L'incorporation d'adipocytes, de cellules endothéliales qui donnent lieu à la vascularisation, de cellules immunitaires telles que les cellules de Langerhans pour reproduire la réponse immunitaire, sont des améliorations des modèles de peau *in vitro* destinés à mieux imiter sa réponse à des études d'irritation ou de toxicité. Dans cette ligne, le développement récent de la technologie de culture cellulaire basée sur la micro-fluidique comme les dispositifs Organ-on-a-chip (OoC) visent à imiter l'architecture et la fonction d'un organe en combinant des constructions de bio-ingénierie 3D comme des sphéroïdes, des organoïdes multicellulaires, des constructions bio-imprimées et éventuellement une stimulation active (mécanique ou biochimique). Elles représentent une unité minimalement fonctionnelle qui peut reproduire des aspects spécifiques de la physiologie humaine de manière directe et contrôlée, les systèmes micro-fluidiques permettant une culture dynamique et un contrôle précis du micro-environnement sur les cellules.

## Encore du pain sur la planche...

L'évaluation de la biocompatibilité des DM est d'une importance majeure puisqu'elle permet de garantir la sécurité des produits vis à vis du patient et/ou de l'utilisateur. Si la nouvelle norme ISO 10993-23 permet une avancée réelle en lien avec la règle des 3R, les fortes attentes sociétales en matière de santé/environnement et les avancées scientifiques réalisées obligent néanmoins à repenser les approches traditionnelles, les technologies *in vitro* autorisées présentant un certain nombre de limites. Les modèles de peau *in vitro* de prochaine génération devront refléter plus étroitement l'architecture et la composition cellulaire de la peau pour permettre un profilage toxicologique plus précis. Le développement de la technologie OoC est prometteur avec la capacité de générer des plates-formes multi-OoC qui émulent des processus biologiques entiers. Néanmoins, outre les défis techniques et scientifiques, la technologie doit être validée et acceptée par les organismes de réglementation en tant que méthode efficace. *eg*

[www.groupeicare.com](http://www.groupeicare.com)

DeviceMed

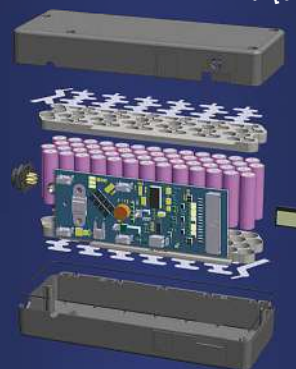
## INFO

La norme ISO 10993-23:2021 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 23 : Essais d'irritation » remplace en partie la norme ISO 10993-10: 2010 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux- Partie 10 : essais d'irritation et de sensibilisation cutanée ».

**[VLAD]**  
BATTERIES - PILES

CONCEPTEUR  
& FABRICANT DE  
BATTERIES  
MÉDICALES

POUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX  
DE CLASSE I, IIA ET IIB



- ✓ ÉLECTROCHIMIE
- ✓ MÉCATRONIQUE
- ✓ PROTOTYPAGE
- ✓ HOMOLOGATION IEC & UN38.3
- ✓ INDUSTRIALISATION
- ✓ TRANSPORT



La FRENCH FAB

industrie@vlad.fr  
Tél. 02 47 54 08 29

[www.vlad.fr](http://www.vlad.fr)