Sensibilisation cutanée et DM : une révolution en matière de tests *in vitro* ?

Edith Filaire, Marina Simon et Christian Poinsot du groupe Icare et Christian Pellevoisin de Mattek, USA.

La réglementation européenne incite à limiter l'expérimentation animale. Il est toutefois complexe de s'y conformer pour tester la sensibilisation cutanée des DM. Une nouvelle spécification pourrait toutefois changer la donne.

Source : Icare

Pr Edith Filaire, Directrice Recherche Innovation du groupe Icare

On entend par dispositif médical (DM) tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme (Code de la santé publique, art L.5211-1). Le marché des DM est en pleine croissance, avec plus de 2 millions de DM différents sur le marché mondial, représentant plus de 66 milliards d'unités commercialisées en 2021 (OMS, 2021).

Les normes importantes en matière de DM concernent la biocompatibilité (ISO 10993), les essais cliniques (ISO 14155) et la gestion des risques (ISO 14971).

L'évaluation de la biocompatibilité des DM a pour but de garantir que le dispositif est sûr pour le patient et l'utilisateur. L'évaluation du risque couvre tout le cycle de vie du DM incluant les processus de fabrication, stérilisation et packaging, sources de contaminations potentielles, ainsi que le possible relargage de composés chimiques par les matériaux en fonction des conditions d'utilisations. La norme ISO 10993-1 donne la démarche d'évaluation du risque en fonction de la nature et de la durée du contact avec le corps humain.

Les limites imposées à ce jour par la norme ISO 10993

Outre la cytotoxicité (ISO 10993-5 :2009) et l'irritation cutanée (ISO 10993-23 :2021), la sensibilisation cutanée (ISO 10993-10 :2021) fait partie des effets qui doivent être systématiquement évalués pour les DM, indépendamment de leur classe.

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a défini une série séquentielle de quatre événements clés (KE), nommé « *Adverse Outcome Pathway* » (AOP) induisant une sensibilisation cutanée (OCDE, 2014). L'AOP inclut :

- la liaison covalente avec les protéines de la peau (KE1),
- la réaction des kératinocytes (KE2),
- l'activation des cellules dendritiques (KE3),
- et la prolifération des lymphocytes T (KE4).

Depuis 2015, plusieurs essais *in chemico* et *in vitro* ont été validés et des lignes directrices de l'OCDE ont été publiées afin d'évaluer le potentiel de sensibilisation cutanée des produits chimiques (442C, 442D, 442 E). Néanmoins, ces essais ont été validés uniquement pour les produits chimiques purs et non pour les DM. Pour ces derniers, la norme ISO 10993 ne reconnaît que les tests historiques sur le cobaye (GPMT et Buehler) et sur la souris (LLNA).

Une évolution apportée par la norme ISO 10993-10...

La nouvelle norme ISO 10993-10 n'exclut pas l'utilisation de méthodes *in vitro*, ce qui va dans le sens du contexte réglementaire à l'échelle de l'Union Européenne qui incite la limitation de l'expérimentation animale (Directive 1986/609/CEE et révisée en 2010 : Directive 2010/63/UE). Néanmoins, l'utilisation de ces essais pour les DM doit être étayée par des données de validation afin de confirmer l'équivalence et/ou la supériorité de la méthode *in vitro* comparées aux méthodes actuelles *in vivo*.

Outre les 9 essais *in vitro* validés dans les lignes directrices d'essai de l'OCDE 442, deux autres essais sont inclus dans le programme de travail de l'OCDE (OCDE, 2020). Il s'agit du test EpiSensa et du SENS-IS. Les essais SENS-IS et EpiSensa utilisent des modèles de peau humaine reconstruite (RhE) en 3D (Episkin, SkinEthicTM, EpiDerm, Labcyte) et mesurent l'activation des kératinocytes. Comparativement aux essais sur cellules 2D, les RhE ont une couche cornée fonctionnelle permettant de surmonter certaines des limites d'applicabilité liées aux propriétés physicochimiques de certains composés et substances à tester (Pellevoisin et al., 2020). Ces tests évaluent les profils d'expression génique (64 gènes pour le SENS-IS, 4 pour l'EPiSensa) et permettent de quantifier non seulement des produits chimiques purs, mais aussi des mélanges et des produits finis (Cottrez et al., 2020).

Le dernier test intégré dans la ligne directrice OCDE 442E en juillet 2023 est le GARDskin (Johanson et al., 2019 et Jenvert et al., 2019). Il utilise également l'analyse transcriptomique. Il porte sur le troisième événement clé de l'AOP en mesurant l'expression génique de 200 gènes dans un sous-clone de la lignée cellulaire de leucémie myéloïde MUTZ-3 en réponse à l'exposition à des produits chimiques.

...dans l'attente de la spécification ISO/DTS 11796:2023

L'industrie du DM se prépare à une révolution pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée avec la publication à venir de la spécification technique ISO/DTS 11796:2023, étape préalable à l'acceptation de méthodes non animales. Le cadre et la méthodologie pour évaluer et démontrer l'applicabilité d'une méthode non animale validée à partir d'une ligne directrice d'essai de l'OCDE pour évaluer le potentiel de sensibilisation cutanée d'un DM ou d'un matériau de DM y seront précisés. La méthodologie devra comprendre des études de faisabilité, de prévalidation et des tests interlaboratoires. *eg*

www.groupeicare.com

DeviceMed

INFOS

Icare est un laboratoire indépendant spécialisé dans les domaines de la microbiologie et la maîtrise de la contamination. Le groupe possède plusieurs sites en France et à l'étranger : à Saint-Beauzire, près de Clermont-Ferrand (siège social), à Martillac près de Bordeaux (Unité BioTox), en Suisse et au Brésil.