

LE TEST D'ACTIVATION DES MONOCYTES POUR ÉVALUER LA PYROGÉNICITÉ

Le test d'activation des monocytes (MAT) remplace le test de pyrogénèse sur les lapins (RPT) et le test des endotoxines bactériennes (BET)/lysats d'amœbocytes de limule (LAL). Le MAT mesure la libération de cytokines par les monocytes lorsque le sang humain est exposé à une substance d'essai. Les cytokines libérées dans le processus d'activation sont quantifiées par le test immuno-enzymatique (ELISA).

AVANTAGES DU TEST MAT

- Basé sur la réponse fébrile humaine, le MAT fournit une prédiction plus pertinente de la pyrogénicité que le RPT ou le BET/LAL.
- Il peut détecter les pyrogènes qui sont ou ne sont pas des endotoxines et s'applique à une plus grande variété de produits que les tests RPT ou BET/LAL (par exemple, certains médicaments et préparations à base de plantes ; voir Hartung T. 2015. *ALTEX*. 32(2):79-100).
- Il a une limite de détection plus basse et est plus précis, mais aussi plus économique et plus efficace que le RPT.
- Cinq variantes du MAT ont été normalisées et validées.
- Des protocoles utilisant des monocytes préservés par cryogénie provenant de donneurs individuels sont disponibles (Koryakina A. *et al.* 2014. *J Immunol Methods*. 405:181-191).

SÉLECTION DE PUBLICATIONS

- Borton L, Coleman K. 2018. Material-mediated pyrogens in medical devices: applicability of the *in vitro* monocyte activation test. *ALTEX*. 35(4):453-463.
- da Silva C *et al.* 2016. Applicability of the monocyte activation test (MAT) for hyperimmune sera in the routine of the quality control laboratory: comparison with the rabbit pyrogen test (RPT). *Toxicol In Vitro*. 32:70-75.
- Stang K *et al.* 2014. Highly sensitive pyrogen detection on medical devices by the monocyte activation test. *J Mater Sci Mater Med*. 25(4):1065-1075.
- Hasiwa N *et al.* 2013. Evidence for the detection of non-endotoxin pyrogens by the whole blood monocyte activation test. *ALTEX*. 30(2):169-208.
- Hennig U. 2013. Implementing the *in vitro* pyrogen test: one more step toward replacing animal experimentation. *Altern Lab Anim*. 41(5):P58-60.

ORIENTATION

- La méthode générale 2.6.30 de la *Pharmacopée européenne*, Essai d'activation des monocytes, permet au MAT de remplacer complètement le RPT après validation spécifique à chaque produit.
- Le Conférence internationale sur l'harmonisation « recommande que les procédures analytiques décrites dans les textes officiels des pharmacopées, *Pharmacopée européenne* (Ph. Eur.) : 2.6.14. Endotoxines bactériennes, *Pharmacopée japonaise* (JP) : 4.01 Endotoxines bactériennes et *United States Pharmacopeia* (USP) General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test, puissent être utilisés comme interchangeables dans les régions ICH sous réserve de conditions [spécifiques] ». Voir le CDER et le CBER de la FDA américaine, « Guidance for Industry: Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions, Annex 14, Bacterial Endotoxins Test General ».
- Le chapitre général <151> de la pharmacopée américaine, « Pyrogen Test », autorise l'utilisation d'un « test *in vitro* équivalent et validé de détection des pyrogènes ou des endotoxines bactériennes » à la place du RPT *in vivo*.
- La FDA américaine « Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing Questions and Answers » (2012) stipule que des alternatives, en particulier le MAT, peuvent être utilisées après validation spécifique pour les produits biologiques, les médicaments et les dispositifs, même lorsque les monographies de la *Pharmacopée américaine* exigent un test RPT. La FDA invite les laboratoires à contacter l'agence pour discuter des méthodes d'essai alternatives (par exemple, dans « Guidance for Industry: Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants and FDA's Guidance on Its Pre-Submission Program and Meetings »).
- Le MAT a été accepté dans le programme Medical Device Development Tools (MDDT) de la FDA américaine et est en cours d'examen pour être qualifié comme test de libération autonome pour les dispositifs médicaux qui peuvent remplacer l'utilisation du RPT et du BET/LAL lorsqu'ils satisfont aux exigences des tests de biocompatibilité et de stérilité.
- ISO 10993-1:2009 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque » « donne la préférence aux modèles *in vitro* lorsqu'ils fournissent des informations tout aussi pertinentes.
- L'orientation de CDRH de la FDA américaine (2016) stipule que le CDRH accepte les méthodes validées équivalentes au RPT.
- En 2006 et 2007, respectivement, ECVAM et ICCVAM ont approuvé le MAT pour l'identification des endotoxines Gram-négatives et a reconnu sa capacité à détecter un plus large éventail de pyrogènes. Depuis, des recherches considérables ont permis d'élargir son application.

Les entreprises qui proposent des kits ou des services MAT sont les suivantes : MAT Research, PyroDex, MilliporeSigma, et Microcoat Biotechnology GmbH.

Pour de plus amples informations, veuillez consulter ThePSCI.eu/our-work/pyrogenicity/.