



L'AFSSAPS et les nanotechnologies

L'Afssaps a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 instituant un dispositif de veille et de sécurité sanitaire. C'est un établissement public de l'État placé sous tutelle du ministère chargé de la santé. L'Afssaps a pour mission de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé.

Sa compétence s'applique aux médicaments, aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (ou réactifs de laboratoire), aux produits thérapeutiques annexes et produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire), aux produits cosmétiques et produits de tatouage...

Coordonnées

Afssaps - 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex - <http://www.afssaps.fr>

Bien que la terminologie des nanotechnologies/nanoparticules dans le domaine de la santé soit toujours en discussion à l'échelle internationale (ISO TC 229¹), il est généralement fait référence, dans ce cadre, aux nanoparticules (particules d'une taille comprise entre 1 et 100 nanomètres), nano-objets (au moins une dimension à l'échelle nanométrique) et nanomatériaux (matériaux composés ou constitués pour tout ou partie de nano-objets).

Si les applications industrielles des nanomatériaux semblent déjà considérables, plusieurs caractéristiques sont spécifiques aux produits dont l'Afssaps à la charge. Tout d'abord, l'utilisation des formes « nano » dans le domaine de la santé est inégale en fonction des différents produits (médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques). D'autre part, il convient, dans une perspective bénéfices/risques, de distinguer les produits à finalité thérapeutique (médicaments et dispositifs médicaux) des produits cosmétiques tout en respectant le cadre réglementaire applicable à chacun.

Une présentation par type de produit est de ce fait nécessaire afin de permettre une compréhension des spécificités relatives à sécurité sanitaire de chacun de ces produits.

médicaments

Rappel du cadre réglementaire de la mise sur le marché d'un médicament et de la position de l'Afssaps dans ce cadre

Pour être commercialisé, tout médicament doit, conformément à la directive 2001/83/CE², obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM est délivrée par une autorité compétente après évaluation d'un dossier portant à la fois sur la qualité du produit, sa sécurité et son efficacité. Ces trois axes permettant de déterminer une balance bénéfices/risques qui, si elle est favorable pour la population et l'indication revendiquée, permet l'obtention de l'AMM.

L'AMM peut être délivrée, pour l'ensemble du territoire de l'Union européenne, par la Commission européenne après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou au niveau national, par l'autorité compétente du pays considéré ; en France, l'Afssaps joue ce rôle.

1. http://www.iso.org/iso/fr/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_tc_browse.htm?commid=3819836-development=on&includesc=true

2. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm

Une fois l'AMM obtenue, la mise sur le marché d'un nouveau médicament s'accompagne d'un plan de gestion des risques dont l'objet est la prévention et la surveillance des risques dans le cadre de son utilisation réelle. Ces obligations perdureront tant que le produit sera commercialisé.

État des connaissances

► *Bénéfice potentiel des médicaments sous forme nanoparticulaire*

Les principaux axes de développement des médicaments sous forme nanoparticulaires sont :

- **de mieux diagnostiquer, par le développement de médicament de diagnostic plus efficace.** Les médicaments de contraste nanoparticulaire permettant d'augmenter la résolution des images médicales (IRM, échographie, ...) rentrent notamment dans ce champ. Passer à l'échelle nanométrique permet en effet d'entrer dans la cellule et donc d'identifier de nouvelles cibles non atteignables auparavant, telles que des cellules tumorales, en se fixant à certaines caractéristiques spécifiques de ces cellules. En augmentant les seuils de sensibilité et de spécificité on permet ainsi un diagnostic plus fiable et plus précoce de la maladie pour une prise en charge plus rapide et efficace, traiter tôt étant généralement associé à un pronostic plus favorable. Cette augmentation de la performance de ces nanomédicaments permet de mieux délimiter les zones à traiter par exemple lors d'acte chirurgical. Il existe déjà sur le marché quelques médicaments de diagnostic sous forme nanoparticulaire (Endorem[®], Feridex[®], Resovist[®]).
- **de mieux traiter, en augmentant l'efficacité des substances actives en les enveloppant dans des nano-objets.** Cela permet d'apporter, d'une manière spécifique, la substance active dans les tissus à traiter en évitant ainsi les effets indésirables de la substance active sur le reste de l'organisme : c'est le principe de la vectorisation. Cette vectorisation permet, du fait de la taille nanométrique, de passer les barrières physiologiques en intégrant, à la surface extérieure des nanocapsules, des substances capables d'être reconnues spécifiquement par les cellules à traiter. On espère ainsi diminuer fortement les doses nécessaires à l'efficacité et ainsi une baisse de la toxicité liée au principe actif. Plusieurs médicaments anticancéreux dont l'utilisation étaient peu aisée à cause des effets indésirables entraînés, sont aujourd'hui commercialisés sous forme nano permettant d'atteindre une efficacité dans le traitement jamais obtenue avec la substance active seule (Ambisome[®], Oncospar[®], PEG-Intron[®], PEGSYS[®], Neulasta[®], Abraxane[®], Doxil[®]/Caelyx[®]).

► *Nouveaux Risques liés aux médicaments sous formes nanoparticulaires*

Le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques permis par la miniaturisation apportée par les nanotechnologies s'accompagne de nouvelles propriétés physico-chimiques porteuses, en elles-mêmes, de bénéfices mais aussi de risques émergents potentiels. Ces risques émergents potentiels se doivent d'être évalués spécifiquement et par des outils adaptés.

Ces nouveaux risques sont de trois ordres et nécessitent de distinguer les nano-objets biodégradables de ceux ayant des éléments non biodégradables.

- **Les nano-objets biodégradables**, correspondant principalement aux nanovecteurs utilisés pour la vectorisation des principes actifs. Ils sont rapidement biodégradés par l'organisme et donc éliminés. Le principal risque est une réaction du système immunitaire induite par le nano-objet dans l'organisme.
- **Les nano-objets non biodégradables** quant à eux font émerger de nouveaux risques qu'il convient d'étudier soigneusement qui sont leurs effets à long terme du fait de leur capacité éventuelle de s'accumuler dans l'organisme. Parmi ces risques à long terme, il y a la propriété que peuvent avoir ces particules à engendrer des réactions inflammatoires susceptibles d'aller au stade extrême à la formation de cancer.

Il est donc demandé aux chercheurs et industriels, avant toute demande d'autorisation d'essais cliniques ou de demande d'autorisation de mise sur le marché, de particulièrement évaluer ces risques spécifiques et ce, en plus de ce qui est demandé classiquement pour les nouveaux médicaments.

Actions de l'Afssaps

Chaque nanomédicament sous forme nanoparticulaire étant évalué par une autorité compétente avant toute autorisation d'essai clinique sur l'homme ou toute commercialisation, le challenge est de ne pas bloquer l'innovation, qui répond à un besoin de santé, par une démarche trop sécuritaire mais plutôt de donner préalablement aux industriels les éléments d'interrogations toxicologiques en lien avec les caractéristiques de ces nano-objets auxquelles ils devront apporter des éléments de réponse pour justifier la balance bénéfice risque favorable de leur produit. C'est la démarche entreprise par l'Agence qui a, par exemple, édité en septembre 2008 des recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire³. Ces recommandations seront régulièrement mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Conclusion

Les besoins médicaux sont encore, et ce dans de nombreux domaines, importants. Les nanotechnologies peuvent apporter la rupture technologique nécessaire à la découverte de thérapeutique efficace.

Le cadre réglementaire du médicament impose une évaluation du risque tout au long du cycle de développement et de vie du produit. Il permet cependant une certaine prise de risque si elle est justifiée pour les pathologies sans traitement et/ou au pronostic vital peu favorable, lorsque la qualité est totalement observée.

Dispositifs médicaux

Rappel du cadre réglementaire de la mise sur le marché des dispositifs médicaux et de la position de l'Afssaps dans ce cadre

Les dispositifs médicaux sont d'une grande diversité dont voici quelques exemples : fil de suture, seringue, prothèse de hanche, cœur artificiel, hémodialyseur, scanner, pacemaker, réactif de laboratoire... La réglementation en vigueur est basée sur plusieurs directives européennes⁴ dont les principales sont la directive 90/385/CE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux (consolidées récemment par la directive 2007/47/CE) ainsi que la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Pour mettre sur le marché des dispositifs médicaux, les fabricants doivent démontrer leur conformité aux exigences essentielles décrites dans ces directives européennes qui ont pour objectif de réduire au minimum les risques vis-à-vis des patients ou des utilisateurs tout en assurant l'atteinte des performances revendiquées ; l'ensemble permettant de justifier d'une balance bénéfice/risque favorable avant toute mise sur le marché.

Pour les dispositifs médicaux présentant un potentiel élevé de risques pour la santé humaine, la conformité est obligatoirement évaluée par un organisme notifié, indépendant du fabricant, qui en cas de conformité délivre un certificat de marquage CE permettant la mise sur le marché européen. Pour ces dispositifs, le fabricant doit ensuite informer l'Afssaps de leur mise sur le marché en France. L'Afssaps, en tant qu'autorité compétente des dispositifs médicaux, ne donne pas d'autorisation de mise sur le marché comme c'est le cas dans le domaine des médicaments. En amont du marquage CE, elle intervient néanmoins en autorisant les essais cliniques ayant lieu en France. Après commercialisation, l'Afssaps évalue les données de vigilance et assure une surveillance du marché. En cas de besoin, elle prend des mesures de police sanitaire appropriées. Par ailleurs, comme ses homologues des autres autorités compétentes nationales au sein de l'Union européenne, l'Afssaps est en charge de désigner et contrôler les organismes notifiés en France.

État des connaissances

Du fait de la réglementation, l'Afssaps a une connaissance partielle des dispositifs médicaux mis sur le marché français, qu'ils fassent ou non appel aux nanotechnologies. La veille scientifique mise en place au sein de l'agence permet cependant de savoir que l'utilisation des nanotechnologies est encore limitée et concerne principalement des dispositifs en développement (et donc non commercialisés).

3. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ac7d242fbecb3c8ab0a7363fbc9a4ec.pdf

4. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/index_fr.htm

► *Bénéfices potentiels*

Les objectifs recherchés sont soit d'augmenter les performances (par exemple, scalpel chirurgical avec un traitement de surface au diamant pour être plus tranchant ou bien ciment orthopédique contenant des nanoparticules d'hydroxyapatite pour accélérer l'intégration osseuse) soit de limiter la survenue d'événements indésirables (par exemple des systèmes de prélèvement de sang ou d'administration de médicament avec des micro-aiguilles pour limiter l'invasivité pour les tissus et la douleur ou bien pansements contenant des nanoparticules d'argent pour éviter la survenue d'infections). Ces nouvelles propriétés sont générées soit par un revêtement en surface contenant des nano-éléments, soit par une structure sous forme nanostructurée ou sous forme nanoparticulaire.

► *Risques potentiels*

La gestion du risque toxicologique des dispositifs médicaux est encadrée par la norme transversale NF EN ISO 10993 qui prévoit notamment une étude de la cytotoxicité, de la toxicité aiguë, de la toxicité chronique et de la génotoxicité. Tout comme pour le médicament, ces études pré-cliniques visant à évaluer les risques avant l'utilisation sur l'homme dans le cadre des essais cliniques, se doivent de prendre en considération les propriétés spécifiques de la dimension nanométrique. Ainsi, l'Afssaps concentre son attention non seulement sur les dispositifs nano-objets dont la taille est une propriété recherchée mais aussi sur les dispositifs constitués de nanomatériaux dont l'usure peut générer des nanoparticules sans que ceci soit l'objectif recherché.

Actions de l'Afssaps

Au-delà de la veille scientifique, plusieurs initiatives de l'Afssaps visent à orienter les fabricants lors de développement de tels dispositifs pour limiter les risques :

- rencontre avec les porteurs de projet développant des dispositifs médicaux dans le cadre de l'accompagnement de l'innovation ;
- élaboration en cours de recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des dispositifs médicaux utilisant les nanotechnologies ;
- participation au groupe de travail New Emerging Technology in Medical Devices de la Commission Européenne dont un des objectifs est de rédiger un guide sur les dispositifs médicaux utilisant des nanotechnologies à destination des fabricants et des organismes notifiés.

Conclusion

L'utilisation des nano-technologies dans la conception des dispositifs médicaux devra apporter certains progrès pour les patients et utilisateurs. Le cadre réglementaire et normatif, commun à tous les dispositifs médicaux, a pour philosophie de limiter les risques potentiels pour que la balance bénéfices/risques soit favorable et ne prévoit pas, à ce jour, de clauses spécifiques pour les dispositifs médicaux en relation avec les nano-technologies. Cependant, la singularité liée aux nanotechnologies est prise en compte dans le cadre de la surveillance du marché réalisée par les autorités et une évolution de la réglementation pour ces produits n'est pas à exclure.

Produits cosmétiques

Rappel du cadre réglementaire de la mise sur le marché des produits cosmétiques et de la position de l'Afssaps dans ce cadre

La sécurité sanitaire des produits cosmétiques est encadrée par des dispositions législatives et réglementaires transposant la directive européenne 76/768/CEE⁵ modifiée relative aux produits cosmétiques. Cette directive constitue la base de la réglementation nationale en matière de protection du consommateur. Ainsi, les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.

Cette directive ne prévoit pas d'autorisation de mise sur le marché mais indique que la responsabilité finale du produit cosmétique incombe au responsable de la mise sur le marché.

5. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/index_fr.htm

Au niveau national, l'Afssaps, (pour certains aspects en collaboration avec Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) est chargée de veiller à la mise en application de la réglementation en vigueur, d'assurer un encadrement des essais cliniques des produits cosmétiques, de surveiller le marché par des actions d'inspection et/ou de contrôle, de réaliser une veille scientifique et de gérer les effets indésirables notifiés dans le cadre de la cosmétovigilance. Ces activités permettent à la Commission de cosmétologie placée auprès de l'Afssaps de procéder, dans certains cas, à l'évaluation ou à la réévaluation du risque d'un ingrédient et de proposer des mesures ou encore des recommandations.

Le futur règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques, voté le 24 mars 2009 par le Parlement européen et adopté par le Conseil le 20 novembre dernier, ne modifie pas fondamentalement la législation européenne. Cependant, en ce qui concerne les nanoparticules, il prévoit que pour être mis sur le marché, les ingrédients sous forme nano doivent être notifiés à la Commission européenne six mois avant leur mise sur le marché. Cette notification s'accompagne d'un dossier de sécurité sanitaire contenant des données d'identification, de spécification, d'estimation de la quantité mise sur le marché par an, le profil toxicologique, les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles... La Commission européenne pouvant ainsi saisir le Comité Scientifique Européen (Scientific Committee on Consumer Safety) sur la sécurité sanitaire d'utilisation des nanoparticules dans le produit cosmétique objet du dossier.

Ces dispositions spécifiques ne s'appliquent pas aux nanoparticules utilisés comme colorants, filtre UV et agents conservateurs qui font l'objet d'une évaluation par le comité scientifique européen en tant qu'ingrédient relevant de listes positives (annexes IV, V et VI).

État des connaissances

Du fait du cadre réglementaire actuel, il est difficile de connaître l'ensemble des utilisations des nanoparticules dans le cadre des produits cosmétiques.

► *Bénéfices potentiels*

Il est cependant connu que l'industrie utilise depuis quelques années des nanocapsules dans l'objectif de protéger certaines substances actives (comme les vitamines) ou que des particules minérales de taille nanométrique d'oxyde de titane (TiO₂) et/ou d'oxyde de zinc (ZnO) sont utilisées dans les crèmes solaires afin d'en augmenter l'efficacité de protection contre les rayonnements ultraviolets (UV) impliqués dans l'augmentation de l'incidence du cancer de la peau. Les nanoparticules de TiO₂ sont insolubles et existent sous deux phases cristallines: anatase ou rutile. L'industrie utilise préférentiellement la phase rutile car elle présente un faible effet photocatalytique qui se manifeste par la génération d'espèces oxydantes réactives en présence d'oxygène. Le TiO₂ peut être enrobé. L'enrobage peut être composé d'alumine, de silice mais aussi de substances organiques telles que le cyclométhicone, diméthicone, l'acide stéarique...

► *Risques potentiels*

Le comité scientifique européen a rendu des avis en 2000 sur le dioxyde de titane et en 2003 sur l'oxyde de zinc au sujet de leur utilisation en tant que filtres UV dans les produits cosmétiques. Les résultats des études de pénétration cutanée disponibles sur le dioxyde de titane ayant montré une absence d'absorption in vitro et in vivo chez l'homme, le comité scientifique a donc conclu qu'il n'était pas nécessaire de poursuivre l'évaluation ni de calculer la marge de sécurité, le TiO₂ est ainsi listé dans l'annexe VII de la directive 76/768/CE comportant les 26 filtres UV que peuvent contenir les produits de protection solaire.

Cependant, en 2005 et 2008, à la lumière de nouvelles publications scientifiques, la Direction générale de la santé a saisi les agences de sécurité sanitaire afin de consulter chacune d'elles, dans son domaine de compétence, sur l'innocuité des nanotechnologies et des nanoparticules.

Les rapports rendus publics par les agences sanitaires nationales (comme internationales) ont mis en exergue deux points primordiaux:

- l'absence de données nécessaires à l'évaluation du risque,
- l'inadaptabilité partielle des méthodologies classiques de caractérisation du danger et l'absence de méthodes harmonisées d'identification.

Au niveau Européen, à la lumière des données disponibles sur le danger de manière générale, le comité scientifique a été saisi en 2007 par la Commission européenne pour reconsidérer, si nécessaire, les évaluations précédentes (SCCP/1147/07). Contrairement aux avis initiaux, le SCCP a conclu que dans le cas des nanomatériaux, le calcul de la marge de sécurité conventionnelle n'est

probablement pas approprié pour l'expression de la sécurité. En ce qui concerne le dioxyde de titane dont l'utilisation a été confirmée par l'industrie, de nouvelles données sont attendues afin de (i) : procéder à son évaluation notamment chez des patients ayant des peaux anormales et (ii) comprendre l'impact des effets mécaniques sur la pénétration cutanée.

Le récent avis sur l'oxyde de zinc du comité scientifique (SCCP/1215/09, 2009) concerne quant à lui sa forme « non-nano » (pigment grade, avec une taille des particules au dessus de 100nm).

Actions de l'Afssaps

Un groupe de travail ad hoc s'est réuni en 2007 et un projet de rapport élaboré en 2008. Un travail d'actualisation de ce rapport relatif à l'évaluation du risque des nanoparticules dans les produits cosmétiques par les récentes publications est en cours et devrait être rendu public durant l'année 2010.

Conclusion

Si la nouvelle réglementation européenne apporte des avancées importantes dans le cadre de la connaissance des produits cosmétiques utilisant des nanomatériaux, l'évaluation du risque lié à ces produits reste délicate du fait de l'inadaptabilité partielle des méthodologies classiques de caractérisation du danger et l'absence de méthodes harmonisées d'identification. Du fait de ces manquements identifiés, l'Afssaps est tout particulièrement impliqué dans l'ensemble des réflexions actuelles sur les nanomatériaux.

conclusion générale

L'utilisation des nanotechnologies dans les produits de santé ouvre de réelles et multiples perspectives vers des produits d'une plus grande efficacité pour une toxicité moindre. Cependant, leur mise sur le marché doit se faire après une évaluation du risque et nécessite de nouvelles approches toxicologiques prenant en compte les spécificités de ces nouveaux produits. C'est la démarche entreprise par l'Afssaps avec la mise en place de groupe de travail au niveau national et européen avec la création de diverses initiatives réglementaires et scientifiques.

Dans ces démarches d'évaluation du risque, on peut par exemple citer :

(i) Les travaux de l'ISO TC 229 sur les nanotechnologies, engagés depuis fin 2005, qui dispose de quatre groupes de travail, chargés d'élaborer des normes portant sur :

- ▶ La terminologie et la nomenclature,
- ▶ Le mesurage et la caractérisation,
- ▶ La santé, la sécurité et l'environnement,
- ▶ Le dioxyde de titane et la carbonate de calcium.

(ii) Le Groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés de l'OCDE dont les objectifs sont :

- ▶ Etablir une liste de nanomatériaux manufacturés représentatifs,
- ▶ Encourager et rationaliser la recherche dans ce domaine à l'échelle internationale,
- ▶ Harmoniser les critères d'évaluation physico-chimiques et toxicologiques,
- ▶ Mener des études toxicologiques nécessaires à la caractérisation des dangers dans un cadre réglementaire selon des protocoles harmonisés par les parties prenantes,
- ▶ Identifier et combler les lacunes méthodologiques pour l'évaluation du risque,

(iii) Le projet de recherches dénommé « NANOGENOTOX » impulsée par la Direction Générale de la Santé et acceptée par l'Agence exécutive européenne. Ce projet a pour objectif de d'élaborer de nouvelles méthodes harmonisées et validées d'identification et d'évaluation du danger, notamment les méthodes analytiques, la toxicologie génétique et la cinétique des nanomatériaux.