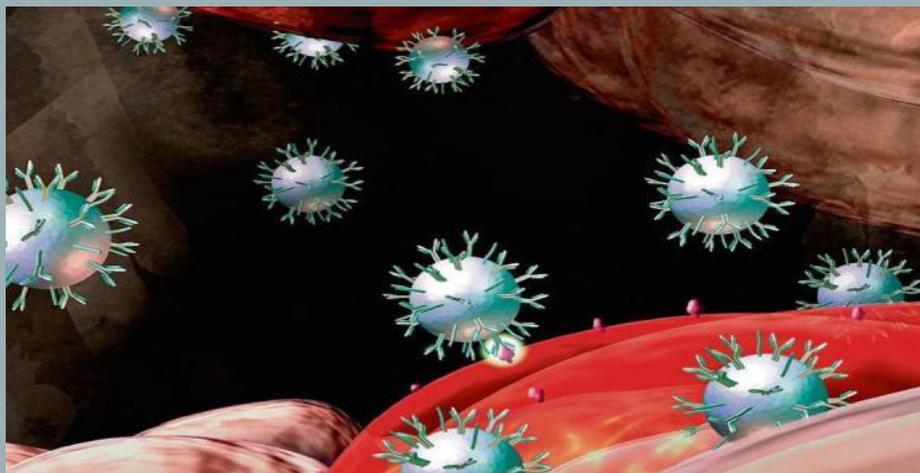


Inclusions moléculaires dans un nanotube : un "cheval de Troie"



**MÉDICAMENTS SOUS FORME NANOPARTICULAIRE ET
DISPOSITIFS MÉDICAUX CONTENANT DES
NANOMATÉRIAUX :
NOUVELLE DONNE POUR LA BALANCE BÉNÉFICE-
RISQUE**



Isabelle Poirot-Mazères

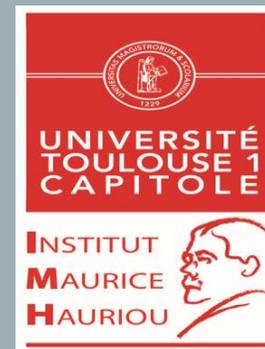
Professeur de droit public

Institut Maurice Hauriou

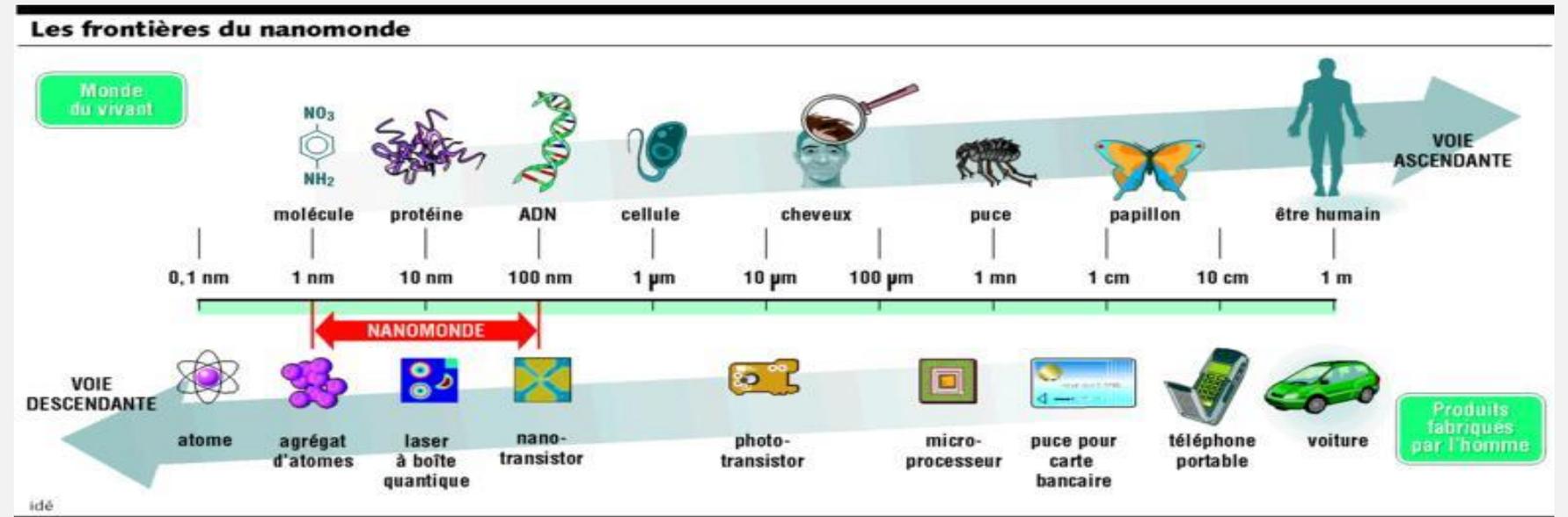
Faculté de droit et de science politique de Toulouse

Dir.adj. de l'IFERISS

Université Toulouse I Capitole



-Du nanomonde



-Tout autant que la taille, ce sont les propriétés physico-chimiques qui en découlent, comme la biodistribution ou la biocompatibilité, qui permettent de définir et de comprendre le comportement des objets nano.

-La réduction considérable de taille comme ces propriétés offrent de nouveaux horizons à la médecine tant au stade diagnostique que thérapeutique

DIAGNOSTIC

Diagnostic *in vitro*

- Puce à ADN ou à protéines
- Lab-on-chip*
- Puces à cellules

Diagnostic *in vivo*

- IRM¹
- Quantum dots
- Ultrasons
- Imagerie nucléaire

Biocapteurs et biodétection

- Cantilever array
- Capteurs nanocapillaires,
- Capteurs optiques
- Nanoarray

THÉRAPEUTIQUE

Système de délivrance

- Nano-aiguilles (administration et suivi de nanoparticules traversant la barrière hémato encéphalique)
- Nanotubes
- Nanovecteurs de thérapie génique

Implants actifs

- Restauration de la vision
- Pacemakers
- Prothèses auditives
- Prothèses du genou
- Dispositifs pour contrôle de la

Nanomédicaments

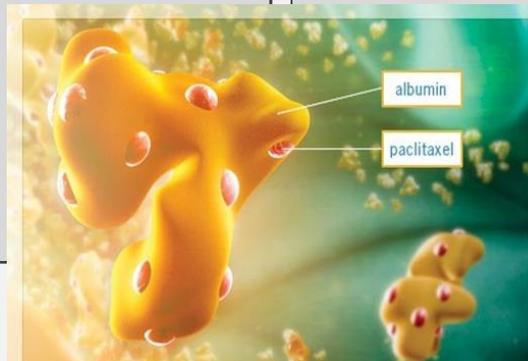
- Echauffement de nanoparticules
- Photodynamique
- Chimiothérapie
- Radiothérapie

Chirurgie

- Chirurgie peu invasive
- Chirurgie ophtalmique

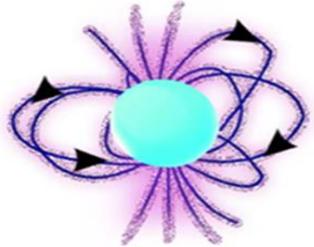
Matériaux implantables²

- Coating d'implant
- Modifications de surface
- Remplacement osseux
- Tissue engineering*
- Coating de stent ±

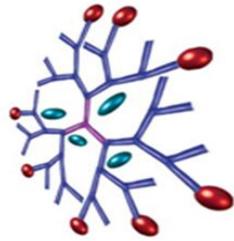


Source: analyse Bionest Partners

Abraxane



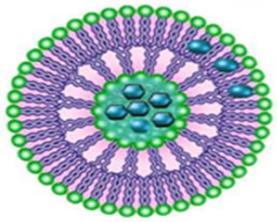
Magnetic nanoparticle



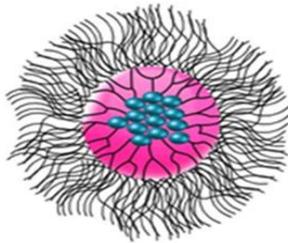
Dendrimer



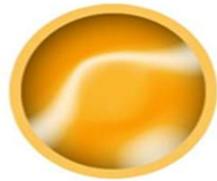
Core-shell



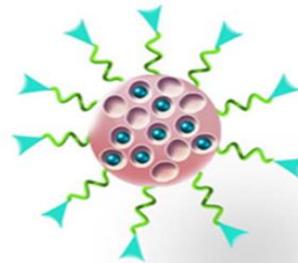
Liposome



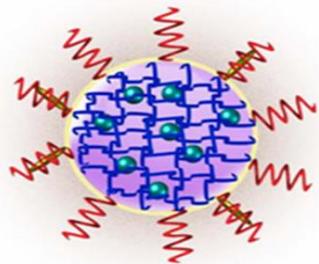
Polymeric micelle



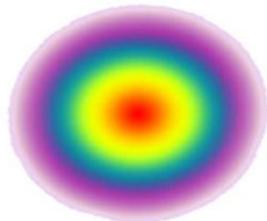
Gold nanoparticle



Hollow mesoporous inorganic nanoparticle



Nanogel



Quantum dots

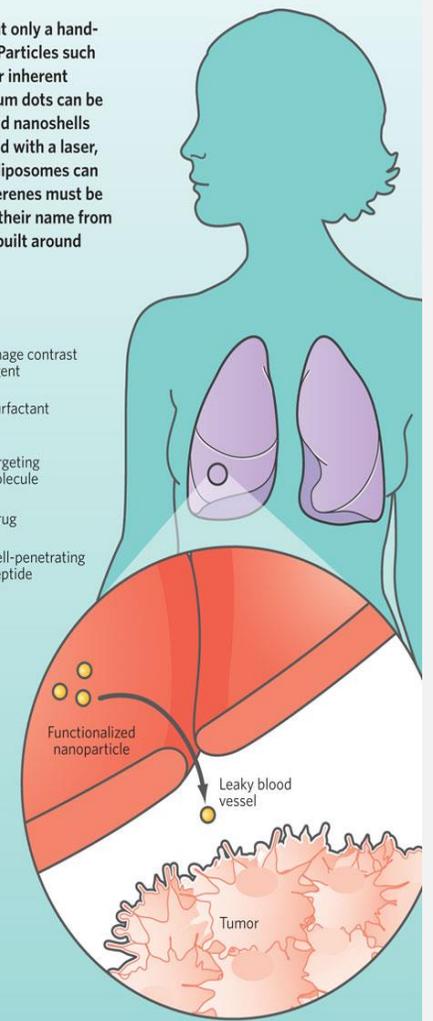
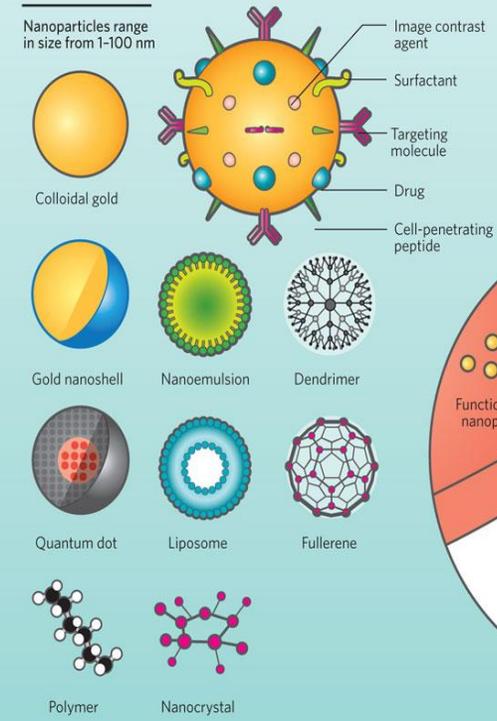


Polymer-drug conjugate

TAMI TOLPA FOR

MIX AND MATCH

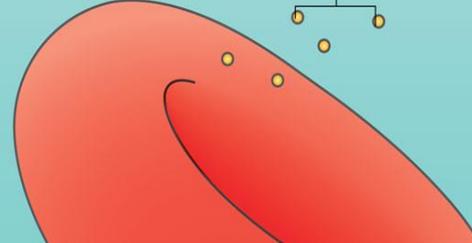
There is an almost endless variety of nanoparticles, but only a handful have found their way into biomedical applications. Particles such as quantum dots and gold nanoshells make use of their inherent physical properties once inside cells or tissues. Quantum dots can be used to light up specific tissues for surgeons, while gold nanoshells can enter cancer cells where they are selectively heated with a laser, killing tumors with high temperatures. Fullerenes and liposomes can carry cargo inside as well as on their surfaces, but fullerenes must be modified in order to stay in solution. Dendrimers take their name from their fractal-like branches of molecules, which can be built around drugs that might otherwise be insoluble.



Red blood cell, diameter 8,000 nm

Nanoparticles (100 nm)

SMALLER IS BETTER
The blood vessels that grow throughout a tumor mass are generally leakier than vessels in the rest of the body. So researchers have designed nanoparticles just small enough to escape through those holes, targeting only the tumor tissue with drugs hitching a ride on their surfaces.



- Selon le LEEM, début 2015, en santé humaine, 35 médicaments constitués d'éléments « nano » avaient obtenu une autorisation de mise sur le marché et 122 étaient en développement clinique (dont 32 % en phase II et 11 % en phase III). 65 dispositifs médicaux étaient sur le marché.
- Comment expliquer ce faible développement?
- Pourtant, gérer l'incertitude est la loi commune en santé et la balance bénéfice risque est l'outil premier de cette démarche épistémologique. Demeure la complexité inhérente aux nanos...

- I. L'exemplarité « nano » ou le principe même de la balance bénéfice risque**
- II. La singularité « nano » ou la mise en œuvre de la balance bénéfice risque**

I. L'EXEMPLARITÉ « NANO » OU LE PRINCIPE MÊME DE LA BALANCE BÉNÉFICE RISQUE

A. Le parti pris de l'alignement juridique des nanos produits sur les régimes existants

1. Des objets très particuliers

- La grande variabilité de leurs caractéristiques physico chimiques fait de chacune des nanoparticules un cas singulier
- les nanomatériaux étudiés posent tous plus ou moins des problèmes de toxicité et de bio permanence plus importants que des particules micrométriques de la même substance

2. Un traitement juridique de droit commun

- Les nano produits ne sont pas appréhendés en eux mêmes par le droit positif mais seulement sous l'angle des règles applicables aux substances chimiques ou des règles générales appliquées au produit auquel ils sont assimilés ou qui les incorpore: Cf communication de la Commission du 17 juin 2008 « Aspects réglementaires des nanomatériaux »
- La question de la qualification: tensions sur les classifications juridiques

B. L'appréhension de l'incertitude par la balance bénéfice risque

1. Le paradigme du principe de précaution

« Le principe de précaution ne rend a priori pas irrecevable le choix de courir un risque. Le courir ou le prévenir, chacune de ces deux attitudes peut être acceptable, pourvu qu'elle soit le fruit d'un véritable choix, éclairé aussi rigoureusement que possible par l'évaluation scientifique » Ch.Noiville, *Du bon gouvernement des risques*

Les décisions doivent être prises en fonction de l'évolution des «données acquises de la science» mais aussi du niveau de protection de la santé choisi. Très clairement, la démarche s'accommode d'une prise de risque, cruciale en matière médicale.

2. Des procédures jugées à la mesure des risques et des bénéfices nanos

Le droit européen et le CSP fixent un encadrement juridique exemplaire où la balance bénéfice risque est évaluée en permanence dans le cadre d'une **gestion des risques drastique pour les médicaments,**

et désormais **renforcée pour les DM** (règlement (UE)2017/745 du 5 avril 2017 : essais cliniques, mise sur le marché, suivi, vigilance, plan de gestion des risques, etc.

II. LA SINGULARITÉ NANO OU LA MISE EN ŒUVRE DE LA BALANCE BÉNÉFICE RISQUE

A. Resserrement de l'évaluation des risques

1. Réflexions sur les règles applicables

- Statu quo vigilant pour les médicaments. Mais quelles règles pour les nano similaires?
- Renforcement des règles pour les DM

Nouvelle classification en fonction du potentiel d'exposition

Démontrer l'utilité de l'ajout des nanomatériaux dans le DM

2. Questionnements sur les modalités conventionnelles de l'évaluation.

- Surveiller et adapter au cas par cas les méthodologies conventionnelles.

-Utilisation pragmatique des guidelines en vigueur (ICH, FDA, EMA). Quant à l'évaluation des DM, elle obéit aux grandes lignes fixées par le règlement de 2017 et aux modalités des normes ISO

ISO/TR 13014, *Nanotechnologies-Directives relatives à la caractérisation physico-chimique des nano-objets manufacturés soumis aux essais toxicologiques*, ISO 14971, *Dispositifs médicaux-Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux* et NF ISO 10993 (toutes les parties), *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*

B. Focus sur la détermination des bénéfices

1. L'optimisation du bénéfice

-Difficulté à appréhender les bénéfices « *Unfortunately, there is no standardized approach to estimate benefit* » (WD ISO TR 24971:2017)

-Plus encore que pour les autres produits, nécessité de démontrer un bénéfice majeur, pour pouvoir justifier de l'usage des nanomatériaux

-Privilégier l'analyse décisionnelle multicritère (MDCA) comme guide d'aide à la décision

2. La construction du bénéfice avec les patients

Cela suppose a minima qu'ils soient parfaitement informés en l'état des connaissances

Cela implique aussi d'inclure le patient dans les processus d'évaluation, en amont et en aval de la commercialisation: promotion de l'évaluation en vie réelle afin de conforter les résultats de *evidence based medicine* par les données de la *real life evidence*+ projets de participation patients

- B.Bégaud, D.Polton, F. von Lennep, *Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament*, 2017