

Numéro unique de document : GT232015023  
Date document 27/07/2015  
Direction : Evaluation  
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique  
Personne en charge : D. Masset

## GT SNC – n°232015023

Séance du 10 Mars 2015 de 14h00 à 17h30 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr BIOLA-VIDAMMENT Armelle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr DEBRUYNE Danièle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Pierre DUPRAT	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr GUERBET Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr HILLAIRE-BUYS Dominique	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr LESCUYER Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr PALLARDY Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Thierry RABILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Fabrice NESSLANY	Expert invité (Inst.Pasteur.Lille)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HOUETO Paul	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SANH Alan	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAVERGNE Fabien	Gestionnaire scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DELERME Céline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEVAUX Corinne	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHERBES Frédérique	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GARRY Sébastien	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GRANGIER Elsa	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEKEHAL Mounia	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LUCOTTE Thomas	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MONIER Christine	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OUADI Farida	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR 232015013 du GTSNC du 3 février 2015				
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Mise à jour des recommandations de l'évaluation toxicologique des nanomédicaments : poursuite de la réflexion générale		Pour discussion		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Hydrate de chloral		Pour discussion		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Mise à jour des recommandations de l'évaluation toxicologique des nanomédicaments : poursuite de la réflexion générale
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Alan Sanh /Dominique Masset
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16 :00 à 18 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Les nanoparticules sont définies comme des particules d'une taille comprise entre 1 et 100 nanomètres. Leurs applications industrielles générales sont considérables et bien qu'il n'existe à l'heure actuelle que peu de spécialités pharmaceutiques proposées sous forme nanoparticulaire, on peut prévoir un développement important de ces produits dans les années à venir. À court et moyen terme, l'utilisation majeure des médicaments nanoparticulaires (MNP) est la vectorisation des principes actifs ou l'utilisation directe de nanoparticules en tant qu'agents de diagnostic et/ou de thérapeutique. Elle correspond du reste aux quelques produits déjà commercialisés.

Il s'agit d'actualiser le document au regard des observations faites lors de la dernière session de travail du 18 novembre 2014. Les parties relatives à l'immunotoxicité et à la stratégie d'étude du potentiel génotoxique devaient être complétées.

<b>Question posée</b>	Qu'en est-il de l'implémentation des aspects liés à l'immunotoxicité et à la stratégie d'étude du potentiel génotoxique dans le document?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	1- La partie relative à l'immunotoxicité a été amendée par Marc Pallardy. Elle a été discutée en groupe de travail et approuvée. 2- Pour les aspects liés au potentiel génotoxique, la batterie de base doit comporter au moins un test <i>in vitro</i> du micronucleus, un test <i>in vitro</i> des comètes sur cellules en culture et un test <i>in vivo</i> . Pour la prise de décision finale relative au potentiel génotoxique d'un	

médicament nanoparticulaire, le poids de l'évidence sera établi en s'appuyant sur le mode d'action aux doses ayant démontré un effet génotoxique. En ce qui concerne le test d'Ames, les essais sur bactéries ne permettent pas d'assurer qu'il existe une exposition de l'ADN bactérien du fait de l'absence de démonstration à ce jour de la capacité de pénétration des parois et des membranes bactériennes. La discussion a porté sur l'éventuelle utilisation du test « *in vivo Pig-a-Mutation Assay* ». Il est prévu que la partie relative à la génotoxicité soit revue par Monsieur Fabrice Nessler (Institut Pasteur) afin de trouver des modèles pertinents adaptés à la problématique des nanomédicaments.

- L'aspect relatif à la reproduction, doit être complété, notamment en ce qui a trait à la toxicocinétique.
- Le document pourrait être soumis à une éventuelle consultation.

En conclusion, les recommandations émises dans ce document sont basées sur le concept de l'évaluation de la sécurité des nanomédicaments, en raison de considérations scientifiques et pratiques. Tout ceci ne doit pas s'écarter de la stratégie conventionnelle de l'évaluation de la sécurité des médicaments. Néanmoins, une vision à beaucoup plus long terme ne saurait être exclue. Il sera recommandé également de suivre la conclusion du document « Nanotechnology A Report of the US FDA Nanotechnology Task Force » du 25 juillet 2007, qui propose à plus longue échéance des objectifs à la FDA basés sur l'évaluation du caractère adéquat des méthodes d'évaluation de la sécurité, l'efficacité, la qualité, le développement de nouvelles méthodes de caractérisation et de nouveaux standards, le développement de modèles permettant d'évaluer le comportement et le devenir *in vitro* et *in vivo* des produits sous forme nanoparticulaire.

*Avis minoritaires*

Proposition d'action :	Par	Échéance

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Hydrate de chloral
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Noms des évaluateurs	Paul Houeto/Dominique Masset
Horaire de passage	14 :00 à 16 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Réévaluation de la sécurité de l'utilisation de l'hydrate de chloral

A la demande du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Sédation pédiatrique lors des examens de diagnostic » du 8 décembre 2014, la Direction d'Evaluation a été saisie pour une revue des données non cliniques et des recommandations de l'hydrate de chloral.

Il s'agit de statuer sur la mise à jour du profil toxicologique de l'hydrate de chloral en mettant l'accent plus particulièrement sur les aspects de mutagenèse et de cancérogenèse depuis la décision de 2001 de l'Afssaps (actuellement Ansm) visant à fixer les conditions d'utilisation en termes de bénéfice/risque de ce produit. La publication de l'Afssaps du 7 septembre 2001 stipulait que : « *Le bénéfice attendu de l'hydrate de chloral est mineur et il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, son utilisation en dose*

unique, pour la prémédication de certains examens complémentaires chez l'enfant, reste justifiée en l'absence d'alternative disponible ou appropriée ».

Dans ce contexte, les conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral dans la prémédication des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des examens d'imagerie médicale (IRM, scanner) chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans ont donc été précisées (préparations magistrales désormais réservées uniquement à l'hôpital, tant pour la prescription que pour l'utilisation).

<b>Question posée :</b>	Existe-t-il de nouvelles données relatives à la génotoxicité et à la cancérogénicité susceptibles de remettre en cause l'utilisation de l'hydrate de chloral chez l'enfant ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	6
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	0
	Suite à la présentation du rapport d'expertise de Monsieur Fabrice Nesslany (Institut Pasteur de Lille) sur les nouvelles données de génotoxicité et de cancérogenèse, les avis suivants ont été dégagés :
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>L'étude de Ikbal et <i>al.</i>, 2004 (postérieure à la décision de l'Afssaps de 2001) réalisée sur lymphocytes du sang périphérique de nourrissons âgés de 31 à 55 jours a montré que l'hydrate de chloral est génotoxique après administration d'une dose unique thérapeutique. L'hydrate de chloral était précédemment inscrit en catégorie 3 (inclassable) (IARC Monographs volume 84). Sur la base de sa génotoxicité dans la plupart des systèmes expérimentaux et chez l'homme, en particulier chez les enfants traités, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'hydrate de chloral à un niveau d'évidence plus élevé, soit en 2 A (cancérogène probable) (www.thelancet, 2012 ; IARC 2014).</p> <p>S'agissant de l'aspect toxicologique, dans une étude réalisée chez des souris juvéniles, l'hydrate de chloral a entraîné des adénomes et carcinomes hépatocellulaires après une administration unique. Après administration orale pendant 2 ans, l'hydrate de chloral a induit des adénomes et/ou carcinomes hépatocellulaires chez la souris mâle et adénomes du lobe antérieur de l'hypophyse chez la souris femelle. En revanche, le mécanisme d'action génotoxique et cancérogène n'est pas clairement identifié. Aussi, il est difficile de déterminer un seuil en-deçà duquel l'effet génotoxique (et cancérogène) ne se produit pas.</p> <p>Au plan pharmacocinétique, il existe une susceptibilité accrue des nourrissons à l'hydrate de chloral. En effet, la demi-vie du trichloroéthanol (métabolite de l'hydrate de chloral) et de son glucuronide est plus longue chez le nourrisson que chez l'adulte. Ceci est probablement dû au fait de l'immaturation du métabolisme hépatique, et en particulier de la glucuronidation, ainsi que de la plus faible filtration glomérulaire chez le nourrisson (exposition prolongée chez le nourrisson).</p> <p>Au regard de ces considérations, il n'est pas possible d'écarter le potentiel génotoxique et cancérogène de l'hydrate de chloral après une prise unique.</p> <p>Par conséquent, le produit pourrait être de nature à entraîner un risque pour la santé à la dose thérapeutique après une administration d'une dose unique.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	S'agissant de l'étude effectuée sur lymphocytes du sang périphérique

	<p>de nourrissons, des questions ont été soulevées à propos ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la signification biologique ou toxicologique au regard de l'augmentation statistiquement significative de la production de micronoyaux ;</li> <li>- de l'effet génotoxique qui peut être attribué au produit ou à ses métabolites ?</li> <li>- de l'absence d'information sur la persistance des micronoyaux après une heure d'exposition ;</li> <li>- de l'activité aneugène et le risque de cancer après une administration unique.</li> </ul>	
<b>Proposition d'action :</b>	Par	<b>Échéance</b>