



CAHIER D'ACTEUR SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA RÉGULATION DES NANOTECHNOLOGIES

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris et reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877, l'Académie nationale de pharmacie est un lieu de réflexion et de concertation. Elle porte son intérêt sur divers sujets en rapport avec la pharmacie et d'une manière générale avec la santé.

Nanotechnologies : enjeux et risques potentiels

Les nanotechnologies ont envahi nos médias. Chaque jour, des articles de presse, des recommandations, des évaluations d'agences nationales ou supranationales sont publiées pour vanter ou mettre en garde sur ce sujet. Les avancées technologiques depuis 30 ans ont en effet permis d'accéder à des produits, des dispositifs ou des composants à l'échelle nanoscopique. Par leur taille, ces objets ont acquis le plus souvent des propriétés particulières qui en font l'intérêt mais qui mettent aussi en lumière le vaste champ des connaissances restant à explorer. Un médicament ne peut exprimer son effet que par sa capacité à atteindre spécifiquement sa cible, c'est-à-dire à être présent à la bonne concentration au bon endroit.

Les substances actives contenues dans les médicaments sont, pour la plupart, des molécules pourvues d'une taille favorable à leur interaction avec les récepteurs de l'organisme mais, manquant généralement de spécificité, elles ont tendance à se diluer dans l'ensemble du corps et à perdre de leur activité. Ce problème peut être résolu en associant la substance active à un vecteur nanométrique qui s'il est bien conçu, peut atteindre spécifiquement tel ou tel organe, tel ou tel récepteur intra- ou extracellulaire. Ce transport protégé à travers le corps humain protège également contre les effets secondaires indésirables et la toxicité qu'induisent certains médicaments.

COORDONNÉES

Académie nationale de Pharmacie
4 avenue de l'Observatoire
75270 Paris cedex 06
www.acadpharm.org

On voit donc que les nanomédicaments peuvent améliorer les soins apportés aux patients par deux approches :

- > Étant mieux dirigés vers leur cible biologique, les nanomédicaments peuvent permettre de réduire les doses administrées.
- > Étant administrées sous forme protégée de la dégradation ou de la dilution par l'organisme, on peut espérer réduire les effets secondaires observés sans cette technologie.

L'application médicale des nanotechnologies est donc un champ d'innovation prometteur. À ce titre, l'Académie Nationale de Pharmacie a mis en place un groupe de réflexion visant à apporter son expertise pour favoriser l'évaluation, la valorisation et la communication autour de ces nouvelles approches du médicament et des dispositifs médicaux. Le pharmacien est en effet au cœur du processus de recherche/développement et industrialisation de ces produits tant sur l'aspect technique, réglementaire ou qualité, pour ce qui concerne les universitaires et les industriels, que sur le plan de la relation aux patients, dès lors qu'il s'agit de pharmaciens d'officine. Ces derniers sont les plus à même d'expliquer aux patients le rapport bénéfice/risque des produits qui leur sont prescrits.

Aujourd'hui, divers nanomédicaments sont déjà approuvés par les autorités de santé aux États-Unis et en Europe. On trouve par exemple des nanoparticules d'oxyde de fer (Endorem[®], Feridex[®], Resovist[®]), médicaments destinées à l'imagerie diagnostique en Imagerie de Résonance Magnétique (IRM). Plusieurs médicaments à visée thérapeutique sont actuellement commercialisés sous forme nanoparticulaire (Ambisome[®], Oncospar[®], PEG-Intron[®], PEGSYS[®], Neulasta[®], Abraxane[®], Doxil[®]/Caelyx[®]). On trouve également sur le marché des dispositifs médicaux basées sur les nanotechnologies et en contact direct avec l'organisme. Ainsi a été mise au point une capsule

endoscopique permettant d'accéder de façon non invasive à la lumière du tube digestif et de porter un diagnostic sur la paroi de l'intestin. La capsule PillCam Côlon[®] (Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israël) a été homologuée comme dispositif médical par Santé Canada en janvier 2007. Plusieurs dizaines de milliers de patients en ont déjà bénéficié.

Mais la plupart des applications médicales des nanotechnologies sont encore à venir et du domaine de la recherche et du développement :

> Dans le domaine des nanomédicaments :

Certains essais reposent sur des encapsulations à l'intérieur de structures nanométriques organiques ou inorganiques telles que les fullerènes, micelles, liposomes émulsions ou de nanotubes de carbone. D'autres travaux portent sur des nanoparticules magnétiques que l'on pourrait guider de l'extérieur de l'organisme par application d'un champ magnétique focalisé sur la zone à traiter.

> Dans le domaine des dispositifs médicaux :

Certaines parties du corps humain se dégradent au cours du temps voire sont altérées dès la naissance. Il est légitime d'espérer trouver au travers des nanotechnologies les moyens d'aider le corps humain à se réparer, voire à compenser partiellement ou totalement ces déficits. Les exemples de recherche dans ce domaine concernent la peau, les vaisseaux sanguins, les tendons et d'autres organes comme par exemple la cornée qui bénéficie de recherches actives dans ce domaine. Divers groupes travaillent également sur des concepts d'administration de médicaments (ou de vaccins) au moyen de microaiguilles disposées en groupe d'une centaine. Elles permettent de délivrer des quantités faibles de substances actives mais de façon quasi indolore.

Les nanomédicaments : une évaluation bien encadrée

Plusieurs groupes d'experts se sont penchés sur la sécurité des produits à base de nanoparticules. Le rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) édité fin 2008 sur ce sujet (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ac7d242fbecb3c8ab0a7363fbc9a4ec.pdf) conclut que l'évaluation toxicologique des nanomédicaments ne doit pas s'écarter de la stratégie conventionnelle de l'évaluation de la sécurité des médicaments. Elle doit néanmoins adapter ses méthodes lorsque nécessaire et exprimer leurs résultats en fonction des particularités de la structure nanoparticulaire. Les méthodes actuelles d'évaluation de la sécurité des médicaments sont en effet des méthodes robustes permettant de détecter le plus souvent les risques associés aux médicaments nouveaux.

Au niveau Européen, l'Agence européenne du médicament (EMA) a également édité un rapport sur le sujet (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/7976906en.pdf>) intitulé « Reflexion paper on nanotechnology-based medicinal products for human use », suivi, plus récemment, en avril 2009 d'un autre document « Introduction to nanotechnologies and medicinal products » expliquant la démarche actuelle de cette agence dans ce domaine.

D'autres initiatives ont été prises en France et en Europe pour suivre de façon spécifique l'évaluation et l'intérêt des nanomédicaments. Parmi elles, il faut citer celle du LEEM (Les entreprises du médicament, Industrie Pharmaceutique) qui a émis un rapport sur l'intérêt de ce nouveau domaine d'innovation (<http://www.leem.org/leem-image/leem/document/1425.pdf>).

L'Académie Nationale de Médecine a également édité un rapport sur ce thème en décembre 2008 intitulé « Nanosciences et médecine » (http://www.academie-medecine.fr/Upload/chouard_rapp_1er_juillet_2008.doc)

L'Académie Nationale de Pharmacie, quant à elle, a vocation à donner son avis d'expert indépendant dans les domaines touchant au médicament et aux produits dispensés en pharmacie. De ce point de vue, ses réflexions peuvent aider les parties en présence à mesurer l'intérêt des patients pour ce type de nouveau produit, mais aussi favoriser l'éducation et la formation des pharmaciens et des futurs pharmaciens ainsi que des patients.

Recommandations

1) L'Académie nationale de pharmacie recommande tout d'abord de poursuivre et d'encourager l'accompagnement technique et réglementaire de l'innovation majeure que représente l'introduction des nanotechnologies en médecine et en pharmacie. Il est important de favoriser la discussion au niveau des experts, des agences d'évaluation et du public pour montrer l'intérêt de ces nouveaux produits et démontrer le rapport bénéfice/risque positif. De ce point de vue, il est important que toutes les parties prenantes utilisent la même terminologie. À titre d'exemple, la taille des nanoparticules est pour la plupart des experts en France située entre 1 et 100 nm, tandis que l'Agence du médicament européenne parle de 1 à 1 000 nm. Bien d'autres sujets méritent une coordination et une approche commune comme par exemple l'uniformisation des techniques de mesure de la taille des particules. L'Académie nationale de pharmacie recommande par

ailleurs de se pencher plus spécialement sur l'évaluation des dispositifs médicaux et de l'adaptation du marquage CE pour les dispositifs en contact avec le patient et contenant des nanoobjets.

2) L'Académie nationale de pharmacie recommande également de mieux former les professionnels de santé en exercice et les futurs professionnels à ce nouveau champ de connaissance. L'inventaire des lieux de formation universitaire en France dans ce domaine montre qu'il y a peu d'expertise reconnue et qu'aucune formation systématique des étudiants en pharmacie n'est réalisée en France. Les pharmaciens étant par fonction destinés à expliquer aux patients le rapport bénéfice/risque des médicaments et autres produits

délivrés à l'officine, il paraît nécessaire de renforcer cette formation de base sur les nanotechnologies.

3) Il convient également de favoriser l'information du public pour montrer les avantages potentiels de ces technologies pour certains patients. Les enquêtes d'opinion ont montré que la population française se pose des questions sur ce que sont ces nouvelles technologies, sur leur intérêt potentiel et les risques associés. Le public a également besoin de connaître le rôle de la France dans ce domaine et l'évolution des recherches dans d'autres pays où des moyens considérables sont déployés pour la recherche et le développement de la nanomédecine.

Pour en savoir plus : groupe de travail « Nanotechnologie »
<http://www.acadpharm.org/index.php?PAGE=nanotechnologie>

Références principales :

- > Jean-Marc Grognet, *Nanotechnologies : des sciences de l'information à la pharmacologie*. *Thérapie* 2008 ; 63 (1) ; 1-9
 - > JL Lorrain & D. Raoul, *Nano sciences et progrès médical*. Rapport à l'Assemblée nationale, n° 1588 et au Sénat, n° 293, 2004.
-