

**RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'EVALUATION TOXICOLOGIQUE
DES MEDICAMENTS SOUS FORME NANOPARTICULAIRE**

Par décision du Directeur Général de l’Afssaspen date du 22 juillet 2004 (décision DG 2004-207), il a été créé un groupe de travail relatif à l’Innovation Non Clinique. Ce groupe de travail est chargé d’étudier et d’évaluer les aspects méthodologiques et techniques des nouvelles approches utilisées en toxicologie en vue de les valider et de définir leurs règles de bon usage pour leur éventuelle utilisation dans le cadre de l’évaluation des dossiers de demande d’autorisation de mise sur le marché ainsi que de donner à la demande du Directeur Général un avis dans l’évaluation de certains dossiers.

Dans le cadre de ses missions et suite à la saisine de la Direction Générale de la Santé relative aux médicaments sous forme nanoparticulaire, le groupe de travail a émis une série de recommandations relatives à l’évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire.

RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'EVALUATION TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS SOUS FORME NANOPARTICULAIRE

INTRODUCTION

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 spectaculaire 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. Elle correspond du reste aux quelques produits déjà commercialisés.

On distingue à l'heure actuelle trois types de vecteurs :

- Les vecteurs de première génération : nanosphères et nanocapsules (les plus connues et les plus accessibles),
- Les vecteurs de seconde génération : nanoparticules recouvertes de polymères hydrophiles tels que le polyéthylène glycol (PEG), nanoparticules « peggylées »
- Les vecteurs de troisième génération, en cours de développement, associant un noyau biodégradable et une enveloppe de polymère (PEG) à un ligand de reconnaissance membranaire.

Il s'agit très généralement de systèmes colloïdaux où l'on peut distinguer trois classes :

- 1) les nanoparticules biodégradables,
- 2) les nanoparticules solubles,
- 3) les nanoparticules non ou lentement solubles.

La biodégradabilité ou la solubilité est une propriété importante conditionnant l'élimination des nanoparticules introduites dans l'organisme. Il faut aussi prendre en compte d'autres paramètres que les paramètres conventionnels (masse, masse par unité de volume) pour rapporter leurs effets à leur exposition : par exemple la taille relative des particules, leur surface active (surface d'échange totale, externe et le cas échéant interne), leur nombre par unité de volume, etc. Ils conditionnent largement la capture, la distribution, l'élimination des MNP. Par ailleurs, il faut absolument tenir compte de la formation d'agglomérats de nanoparticules, formant à leur tour des agrégats dont les caractéristiques et les risques potentiels vont être très différents de ceux des nanoparticules initiales.

Concernant la toxicité des MNP, si l'on ne saurait s'affranchir de la toxicité du principe actif vectorisé, il est évident que la structure dans laquelle il se trouve risque de la modifier fortement. En ce sens, il sera préférable souvent de considérer le MNP comme une entité autonome qu'il conviendra d'évaluer comme un principe actif « total » en grande partie nouveau. Par ailleurs, la forme nanoparticulaire peut engendrer des risques spécifiques (formation d'agglomérats), véhiculer par **adsorption** des impuretés, générer par dégradation ou solubilisation des matériaux qui les constituent des produits toxiques, franchir des barrières physiologiques (hémato-encéphalique, fœto-placentaire, membranes cellulaires et nucléaires, etc.). On mesure ainsi l'ampleur de la tâche que constitue l'évaluation toxicologique des MNP sachant de plus que d'une part ce domaine n'est que très peu

documenté, et d'autre part qu'il n'existe pas de matériel de référence pour évaluer les nanoparticules. Dans ces conditions, il est évident que, pour une meilleure efficacité (notamment pour le criblage) et pour des raisons éthiques (utilisation extensive et injustifiée d'animaux de laboratoire), l'emploi de méthodes in vitro validées doit être fortement encouragé. Elles doivent permettre d'évaluer la génotoxicité, la cytotoxicité, la formation de radicaux libres, la biopersistance, la capacité phagocytaire, etc. de façon pertinente.

On n'omettra pas de souligner que si la vectorisation de principes actifs est probablement l'utilisation potentielle majeure des nanoparticules en médecine, d'autres utilisations du plus haut intérêt sont à prendre en considération : l'ingénierie tissulaire et le diagnostic par exemple. On rappellera aussi que les formulations nanoparticulaires sont largement utilisées dans le domaine de la cosmétologie (écrans solaires). Elles font l'objet de controverse dans certains pays. Enfin, on ne manquera pas aussi de manifester un certain étonnement devant une certaine richesse en publications scientifiques relatives aux risques professionnels et environnementaux des nanotechnologies et nanoparticules, par rapport à la pauvreté en documents relatifs aux MNP.

OBJET

Les recommandations présentées dans ce texte de positionnement (« position paper ») reflètent l'opinion des Experts du Groupe de Réflexion sur les Nouvelles Orientations en Matière d'Évaluation Non-clinique de la Sécurité des Produits de Santé de l'Afssaps. Elles sont donc ouvertes à la réflexion et à la discussion, sachant que certaines propositions sont avant tout pragmatiques, parfois même empiriques. Compte-tenu du caractère potentiellement extensif du domaine des MNP, le Groupe a choisi de limiter ses investigations à trois secteurs déjà développés ou en cours de développement :

- L'utilisation de MNP en imagerie médicale (IRM et échographie),
- La vectorisation des principes actifs (anticancéreux, antibiotiques, antifongiques, etc.), par introduction de MNP dans l'organisme,
- L'utilisation de MNP par des voies locales (peau, poumon, œil, etc.) dans le but d'obtenir une exposition systémique ou un effet local.

Ayant trait à l'évaluation toxicologique des MNP, les recommandations seront formulées selon l'ordre habituel dans les lignes directrices. Le Groupe insiste fortement sur le fait que, compte tenu de la grande variété de structure, de propriétés physico-chimiques et biologiques, d'utilisation thérapeutique, etc., une évaluation au cas par cas du programme d'étude le plus pertinent pour un MNP considéré sera toujours indispensable.

RECOMMANDATIONS

Comme précédemment indiqué, des données scientifiques générales et/ou réglementaires en rapport avec l'évaluation toxicologique des MNP font actuellement défaut. On pourra néanmoins se référer à un document de la Commission Européenne (Health and Consumer Protection) préparé par le SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks) intitulé « Opinion on the Appropriateness of the Risk Assessment Methodology in Accordance with the « Technical Guidance Documents for New and Existing Substances for Assessing the Risks of Nanomaterials » et approuvé par consultation publique le 29 mars 2007. Sans traiter expressément des MNP, il renferme nombre de considérations qui leur sont applicables. On soulignera également que l'approche toxicologique « conventionnelle » proposée par les lignes directrices actuelles pour les médicaments en général (ICH, FDA, EMEA) a été acceptée jusqu'à présent pour les MNP enregistrés ou en cours d'évaluation, par les Autorités de Santé. Il n'en reste pas moins que différentes opinions se sont

manifestées pour estimer que les méthodes d'évaluation expérimentales existantes n'évaluaient pas de manière adéquate les propriétés des produits sous forme de nanoparticules. Les critiques les plus souvent exprimées concernent notamment les études pharmaco- et toxicocinétiques auxquelles il est reproché de ne pas prendre en compte de façon réaliste les particularités liées à la structure nanoparticulaire. La pertinence des tests in vitro est également débattue dans la mesure où la vitesse de sédimentation et la capacité de diffusion des nanoparticules doit modifier les conditions d'exposition (dose-durée) des modèles utilisés (tests de génotoxicité par exemple). Enfin, l'absence de données sur les effets à long terme est souvent soulignée.

En conséquence, on peut être amené à préconiser, comme le font certains groupes consommateurs aux USA, le développement d'une réglementation totalement nouvelle, basée sur des tests « adaptés » d'évaluation de la sécurité, pour les produits nanoparticulaires, incluant les MNP. Cette proposition maximaliste est totalement idéaliste et scientifiquement injustifiée selon la très grande majorité de la communauté scientifique. Combien d'années de mise au point et de validation seraient-elles nécessaires pour arriver à ce résultat ? Par ailleurs les données scientifiques existantes ne paraissent pas justifier une telle révision.

Certains industriels consultés et la plupart des Experts estiment du reste que l'évaluation toxicologique des MNP ne devrait pas s'écarter trop sensiblement de l'évaluation « conventionnelle », à certaines adaptations près (caractère caricatural des études par administration réitérée pour des MNP utilisés en administration unique chez l'homme, dans le cas de l'imagerie médicale). Le plan suivi pour l'élaboration de ces recommandations suit, en ce sens, cette vue des choses, c'est-à-dire adapter lorsque nécessaire la stratégie d'évaluation de la sécurité, sans remettre en cause les principes fondamentaux.

1. ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES

L'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) des nanoparticules et de leurs produits de dégradation ou de solubilisation est indispensable et préalable aux études **de sécurité**. Les propriétés pharmacocinétiques des nanoparticules sont très différentes de celles des molécules conventionnelles mais s'étudient néanmoins de façon similaire. Essentiellement quatre facteurs déterminent la pharmacocinétique des nanoparticules : la voie d'administration, la taille de la particule, la nature des polymères d'enrobage et l'espèce animale. On insistera particulièrement sur l'importance et l'originalité de l'étude de la biodistribution qui devra être évaluée par des méthodes pertinentes (quantum dot, marquage radioactif). Les techniques d'imagerie scintigraphique et le TEP sont adaptés à l'étude de la biodistribution des MNP administrés par voie parentérale, pulmonaire, voire entérale, ainsi qu'à la détermination des sites de séquestration et des phénomènes de translocation. **Une attention toute particulière devra être apportée sur l'impact potentiel du marquage sur les propriétés et le devenir des MNP.**

Dans le cas des MNP, l'administration est fréquente par voie parentérale (IV), parfois en SC ou IM, mais aussi par des voies locales spécifiques (poumon, peau, œil). Ils vont être reconnus par le système réticulo-endothélial et phagocytés par les macrophages (foie, rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, poumons ...). Les phénomènes d'opsonisation variant énormément en fonction de l'espèce animale, le choix de l'espèce ou des espèces pouvant être prédictives pour l'Homme est spécialement difficile : le chien semble peu pertinent. L'utilisation de 2 espèces animales (rongeur et non-rongeur) peut s'avérer ainsi peu adaptée. Lorsque l'on utilise un système nanoparticulaire spécifique, associé à un principe actif, la question se pose de savoir si il faut étudier ce système seul et en présence du principe actif. La question est en débat, sans ignorer que l'on ne peut non plus surcharger inconsiderablement les études à conduire.

Dans l'état actuel des connaissances, si l'on met à part le cas des MNP utilisés en imagerie médicale, peu de choses sont connues sur leur métabolisme et leur excrétion. La formation

de produits de dégradation des polymères par exemple (« métabolite ») demeure dans l'état des connaissances, une hypothèse pour un grand nombre de composés.

Il est donc recommandé d'aborder les indispensables études pharmacocinétiques des MNP selon une réflexion scientifique menée au cas par cas, en s'inspirant le cas échéant des études conduites sur les MNP déjà développés, en palliant leurs éventuelles insuffisances.

Il sera préférable de rapporter les effets observés à l'unité de surface, plutôt qu'à l'unité de masse comme il est habituel, car plus une particule est petite, plus la proportion d'atomes exposés à l'environnement est importante.

2. ÉTUDES TOXICOLOGIQUES

2.1 TOXICITÉ IN VITRO

Pour les raisons précédemment évoquées (rapidité – éthique), en raison également de l'absence de données in silico, il est fortement recommandé de mettre au point et de valider des méthodes in vitro permettant dès le stade des pré-requis d'obtenir des informations sur la cytotoxicité, la capacité phagocytaire **et l'activation** des macrophages, **l'activation de la voie du complément**, la biopersistence, la génération d'espèces radicalaires toxiques, la tolérance locale cutanée, pulmonaire et oculaire (si ces voies sont utilisées) etc. Des tests pharmacologiques spécifiques concernant l'action sur la cellule nerveuse et la fibre myocardique notamment pourraient être envisagés.

2.2 TOXICITÉ PAR ADMINISTRATION UNIQUE

L'évaluation de la toxicité par administration unique apporte beaucoup d'informations sur les effets indésirables des MNP également administrés à dose unique chez l'Homme (imagerie). On recommandera de concevoir ces études non pas comme des études de toxicité aiguë dont le « end point » est la mort, mais comme des études complètes de toxicité incluant l'évaluation de paramètres biologiques, hématologiques et anatomopathologiques comme dans les études par administrations répétées (« extended single dose study »). Ces études peuvent également s'avérer utiles pour comparer dans des délais brefs des principes actifs sous forme nanoparticulaire et conventionnelle, destinés à être administrés de façon répétée à l'Homme (médicaments anticancéreux). Il en sera de même pour les utilisations locales.

2.3 TOXICITÉ PAR ADMINISTRATION RÉITÉRÉE

Son évaluation ne peut obéir à des schémas d'étude standard en fonction des différences ayant trait à la structure et à la physico-chimie des particules, aux espèces animales utilisées, aux indications et aux conditions d'administration en thérapeutique, etc. Il sera donc recommandé d'une part de proposer des protocoles au cas par cas, adaptés aux caractéristiques ci-dessus évoquées, se rapprochant le plus possible des conditions d'exposition humaines ; on bannira les protocoles caricaturaux conduisant à des expositions massives des animaux, et en conséquence à des effets indésirables inexploitable. D'autre part on recommandera de s'attacher à l'investigation d'organes ou de systèmes cibles potentiels, en rapport avec le franchissement par les MNP de barrières physiologiques. Parmi les cibles potentielles on relèvera plus particulièrement :

- Le foie et les organes du système réticulo-endothélial (**capture**),
- Le rein (**p. ex** : possibilité de développement de lithiase),

- Le système nerveux central (divers mécanismes ont été retenus, et notamment le passage de la barrière hémato-encéphalique, pour évaluer le risque de dégénérescence neuronale),
- Les organes reproducteurs (atteinte potentielle de la fertilité),
- Le système cardio-vasculaire (p. ex : formation d'agrégats),
- Le développement de réactions inflammatoires, qui paraissent représenter un risque majeur pour l'appareil respiratoire, en relation avec la formation d'agglomérats et d'agrégats, en raison de ses conséquences à long terme : cancer (dommages à l'ADN) et fibrose (rôle des cytokines). Par ailleurs, l'inflammation pulmonaire joue un rôle majeur dans les phénomènes de translocation conduisant à l'exposition d'autres organes cibles, notamment le cerveau. Le risque d'induction de macrophages intravasculaires pulmonaires est important car ils vont phagocyter les MNP ou leurs microagrégats après administration par voie intraveineuse. Des perturbations majeures de l'hémodynamique pulmonaire seront alors possibles. Les techniques d'imagerie scintigraphique et ultrasonore sont bien adaptées à l'étude in vivo de ces phénomènes.

Il est évident que l'évaluation de l'exposition systémique lors des études animales, afin de dégager des marges de sécurité par rapport aux expositions humaines reste à explorer.

2.4 TOXICITÉS PARTICULIÈRES

Certaines formes de toxicité peuvent se manifester selon les caractéristiques du MNP ou selon la voie d'administration et il sera hautement recommandé d'y porter la plus grande attention.

2.4.1 IMMUNOTOXICITÉ

La réponse immunitaire à une substance étrangère introduite dans l'organisme peut être globalement divisée en deux compartiments : la réponse adaptative spécifique de l'antigène introduit et la réponse immunitaire innée non spécifique de l'antigène. La structure et les propriétés des MNP suggèrent que ces produits sont capables de modifier ces deux types de réponse. La reconnaissance des MNP par des récepteurs de type « scavenger » situés sur les macrophages et les polynucléaires neutrophiles peut induire la libération de cytokines à l'origine d'une réponse inflammatoire pulmonaire par inhalation. Par ailleurs, la matière sous forme particulaire notamment fine est connue pour posséder des propriétés adjuvantes qui peuvent conduire à une exacerbation ou à une modification du type de réponse immunitaire à un antigène donné (réponse Th₁ versus réponse Th₂). Dans ce cas, il est possible que ce type de réponse conduise à des réactions d'hypersensibilité ou d'allergie. Enfin, il est aussi possible que la capture des MNP ou leur reconnaissance par les cellules dendritiques humaines conduise à une immunosuppression, de même qu'il est possible que les MNP soient capables de modifier les antigènes du soi induisant des manifestations autoimmunes. En conséquence, il est donc recommandé de procéder à une évaluation du potentiel immunotoxique des MNP en particulier pour les médicaments administrés par inhalation. Cette évaluation doit faire appel à des méthodes adaptées mais validées. Dans l'état actuel des choses, c'est la détermination de la sensibilisation dermique par le test du LLNA (local lymph node assay) chez la souris qui a été le plus utilisé pour les produits nanoparticulaires (guideline OCDE 429), par exemple pour les différentes formes de l'oxyde de titane en cosmétologie. Le développement de modèles cellulaires, en particulier pour les effets sur les macrophages et polynucléaires et sur les cellules dendritiques est vivement à encourager.

2.4.2 RISQUES LIÉS À LA FORMATION D'AGGLOMÉRATS

C'est un risque classique, identifié dès l'utilisation des premiers MNP (liposomes). La formation d'agglomérats peut affecter divers territoires dans l'organisme, notamment au niveau des plus petits vaisseaux (microcirculation périphériques, vaisseaux cérébraux, etc.) en provoquant des phénomènes emboliques. Ce potentiel devra être évalué par des techniques appropriées, notamment histologiques.

2.4.3 EFFETS LOCAUX

Les systèmes nanoparticulaires sont susceptibles par des mécanismes directs ou médiés par des voies de signalisation de développer des phénomènes d'irritation et d'inflammation sévères. Ceci devra être recherché pour toutes les voies d'administration, et singulièrement pour les voies locales : peau, œil, et surtout poumon, comme précédemment indiqué. Concernant l'évaluation du potentiel irritant sur la peau et sur l'œil après administration unique chez le lapin, il semble que les guidelines OCDE 404 et 405 puissent être appliqués. Dans le cas des effets locaux sur le poumon, la technique de choix consiste en l'administration intratrachéale chez le rat du produit à étudier, suivie d'un lavage bronchoalvéolaire (évaluation des biomarqueurs de l'inflammation sur le liquide de lavage), d'une évaluation de la prolifération cellulaire et d'un examen histologique. Une telle étude peut être associée à une évaluation de la réversibilité (d'une à quatre semaines par exemple) des phénomènes observés.

Concernant l'administration de MNP par voie IV, l'évaluation du potentiel hémolytique sera effectuée.

2.5 TOXICITÉ SUR LA REPRODUCTION

Rien n'est actuellement publié sur des effets potentiels sur la reproduction, la fertilité et la tératogénicité des nanoparticules qui devraient néanmoins être évalués. Par exemple, le passage de la barrière foeto-placentaire rend indispensable l'évaluation de l'embryo-foetotoxicité et du potentiel tératogène. Les protocoles décrits dans les lignes directrices seront donc mis en œuvre mais il est recommandé de les adapter le cas échéant au cas des MNP. Les produits d'imagerie médicale ont montré une maternotoxicité et des effets tératogènes (sans doute dus à l'excès de fer).

2.6 GÉNOTOXICITÉ

Si la capacité des nanoparticules à traverser les membranes cellulaires est reconnue, les connaissances sont beaucoup plus incertaines en ce qui concerne leurs possibilités d'atteindre le noyau cellulaire au moment opportun du cycle cellulaire pour interagir directement avec l'ADN. Ceci doit notamment pouvoir se produire au cours de la division cellulaire lorsque l'enveloppe nucléaire disparaît. En fait, divers mécanismes peuvent être évoqués pour concevoir un effet génotoxique des nanoparticules, assez imprévisible en raison de leurs caractéristiques physico-chimiques particulières :

- Un effet direct en provoquant des dommages à l'ADN, des altérations chromosomiques, des perturbations de la division cellulaire (potentiel aneugène),
- Un effet indirect par altération des membranes et surtout par la formation de radicaux libres, de métabolites toxiques de l'oxygène ou de produits issus de la lipoperoxydation liée notamment aux processus inflammatoires.

En pratique, la question qui se pose est celle de la pertinence des tests préconisés par les lignes directrices internationales pour évaluer le potentiel génotoxique. En ce qui concerne les tests in vitro, les batteries conventionnelles sont généralement utilisées (Ames, MLA, aberrations chromosomiques, micronoyau in vitro). Leur utilisation et les conclusions que l'on en tirera devront être d'autant plus prudentes que ces tests sont à l'heure actuelle rediscutés. En ce qui concerne les tests in vivo, une tendance s'exprime actuellement en leur faveur, même si, d'une manière générale, il leur est reproché de se focaliser sur la moelle osseuse (micronoyau) et le foie (UDS test), alors que les cibles des MNP pourraient être aussi le tractus gastro-intestinal, les poumons et la peau. Dans cette optique, le test des comètes applicable à de nombreux tissus paraît le mieux adapté. Pour la voie respiratoire, un test du micronoyau sur cellules épithéliales alvéolaires de rat a été proposé, de même qu'un test sur peau humaine reconstituée pour les produits à usage cutané.

L'évaluation du potentiel génotoxique reste donc pour les MNP une nécessité absolue, en ayant à l'esprit que les tests conventionnels, s'ils restent par obligation pratiqués, devront subir une évolution pour améliorer leur pertinence vis-à-vis des caractéristiques particulières des produits évalués.

2.7 POTENTIEL CANCÉROGÈNE

L'évaluation du potentiel cancérogène expérimental des MNP est actuellement un débat ouvert :

- D'une part, il n'est pas contestable qu'en raison de leur structure, des dommages potentiels qu'ils peuvent causer à l'ADN, des processus inflammatoires qu'ils développent et leur bioaccumulation, les MNP sont susceptibles d'induire des processus tumoraux, notamment au niveau pulmonaire.
- D'autre part, les protocoles préconisés par les lignes directrices sont lourds, longs, mal adaptés à l'exposition à des nanoparticules (métrologie, contrôle d'exposition, etc.). De plus, les utilisations actuelles (administration unique en imagerie **médicale**, vectorisation de médicaments anticancéreux) ne se prêtent pas à des études de cancérogenèse.

En conséquence, l'évaluation du potentiel cancérogène d'un MNP ne devra pas être systématique, et ne sera justifié qu'après une réflexion approfondie sur le danger potentiel et l'évaluation du risque, afin de ne pas tirer des conclusions hâtives et inadaptées. Il est recommandé de réfléchir à des adaptations des protocoles actuels : par exemple études plus courtes, études avec un nombre limité d'administration, utilisation de souris transgéniques, etc. Il est aussi évident que, dans ce contexte, une évaluation particulièrement pertinente du potentiel génotoxique sera d'une aide précieuse dans l'évaluation du risque.

CONCLUSION

Les recommandations émises dans ce document sont basées sur le concept suivant : l'évaluation de la sécurité des MNP, en raison de considérations scientifiques et pratiques telles que la nécessité d'être immédiatement opérationnelles, 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.

Néanmoins, une vision à beaucoup plus long terme ne saurait être exclue et 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 sur le long terme les objectifs suivants à la FDA :

- Évaluer le caractère adéquat des méthodes d'évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des produits sous forme nanoparticulaire,
- Promouvoir et participer au développement de nouvelles méthodes de caractérisation et de nouveaux standards pour les produits sous forme nanoparticulaire,
- Promouvoir et participer au développement de modèles permettant d'évaluer le comportement et le devenir in vitro et in vivo des produits sous forme nanoparticulaire.

Cet objectif ambitieux pourrait être confié au sein de l'Afssaps à une « Task Force » associant des scientifiques académiques, des membres de l'autorité réglementaire et de façon incontournable des industriels familiers du terrain.

N.B. : Ce document n'est pas destiné à formuler des recommandations pour l'évaluation de la toxicité environnementale.