

Numero unique de document : GT232014053

Date document 31-07-2014

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personne en charge : D. Masset

GT SNC – n°232014053

Séance du mardi 8 juillet 2014 de 14h00 à 17h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BIOLA-VIDAMMENT Armelle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEBRUYNE Danielle	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUPRAT Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUERBET Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HILLAIRE-BUYS Dominique	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESCUYER Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PALLARDY Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RABILLOUD Thierry	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CARRIERE Marie	CEA, Grenoble	<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"/>	
LAVERGNE Fabien	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SANH Alan	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DELERME Céline	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ACHOUR Jihana	stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DERBES Frédérique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GARRY Sébastien	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GALERON Pauline	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRANGIER Elsa	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEKEHAL Mounia	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input 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"/>	
NASIRPOUR Maryam	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OUADI Farida	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SATER Nessryne	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	évaluateur-Montpellier	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
VERDIER Cécile	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GTSNC n°232014043 du 19 Juin 2014				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Transfert de nanoparticules de TiO ₂ à travers la barrière gastro-intestinale et effets toxiques associés	AS			
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	Transfert de nanoparticules de TiO ₂ à travers la barrière gastro-intestinale et effets toxiques associés
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
Horaire de passage	De 14 :00 à 17 :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	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

Le dioxyde de titane (TiO₂) est autorisé comme additif alimentaire sous le code E171, et entre également dans la composition de diverses spécialités pharmaceutiques en tant qu'excipient.

Les résultats d'une série d'études réalisées avec des nanoparticules de TiO₂ par une équipe multidisciplinaire issue de diverses institutions de recherche (INSERM, CNRS, CEA...) sont présentés en séance:

- *In vitro*, les nanoparticules s'accumulaient principalement dans les modèles d'épithélium sécréteurs de mucus et dans les plaques de Peyer, mais pas dans les entérocytes ;
- Une translocation des particules observées était rapportée *in vitro* uniquement à travers un modèle de cellules M et *ex vivo - in vivo* à travers l'iléon. Les quantités de particules transloquées sont faibles (ou alors, il y aurait une migration très rapide vers des organes secondaires);
- Les nanoparticules ne sont dissoutes ni dans le milieu intracellulaire, ni dans les fluides digestifs reconstitués *in vitro* ;
- *In vitro*, on ne notait pas d'endommagement de l'épithélium, d'altération de la perméabilité, de cytotoxicité, ou de génotoxicité mais un stress oxydant;
- *In vivo*, la perméabilité para-cellulaire était augmentée au niveau de l'iléon, et s'accompagnait d'un remodelage des jonctions serrées et d'une augmentation de l'expression des transporteurs ABC.

De premiers travaux réalisés avec le E171 suggèrent qu'il serait moins actif que les nanoparticules seules sur des paramètres "simples" (génotoxicité, cytotoxicité, stress oxydant).

Question posée	Selon une étude récente, le E171 contiendrait 36 % de particules d'un diamètre inférieur à 100 nm. Doit-on repenser la sécurité de l'absorption orale de médicaments contenant du E171 ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Dans le cadre plus général de l'actualisation des recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire¹, il apparaît indispensable d'apporter des précisions quant à la caractérisation physico-chimique des médicaments nanoparticulaires (MNP) ou autres nanoparticules entrant dans la formulation des médicaments. Ainsi, il semble opportun de pouvoir connaître les paramètres suivants: taille de la particule primaire, distribution de taille (dans l'eau, dans un milieu de culture, et dans les fluides biologiques selon la voie d'administration), surface spécifique, surface de charge, dissolution et dégradation dans les fluides biologiques.</p> <p>Concernant plus précisément le E171, l'évolution de sa granulométrie dans le temps semble être une problématique importante au regard de sa qualification par l'usage. Une caractérisation physico-chimique de base étant faisable au plan industriel, il s'agirait alors de définir un seuil acceptable de TiO₂ sous forme nanoparticulaire dans le E171.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

¹http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7042aee471537987a082180039a5bded.pdf