



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**REPRÉSENTATION PERMANENTE DE LA FRANCE
AUPRÈS DE L'UNION EUROPÉENNE**

Le Conseiller pour la Santé

Réf : TESC 66-2014
VII/yd/CF Diplomatie //254920

Bruxelles, le 8 Octobre 2014.

Objet : Consultation publique du SCENIHR sur les nanomatériaux utilisés dans les dispositifs médicaux

P.J. : Note pour la Commission

Madame la Chef d'unité,

Je vous prie de bien vouloir trouver les commentaires des autorités françaises sur le sujet cité ci-dessus.

Je vous prie d'agréer, Madame la Chef d'unité, l'expression de mes salutations respectueuses.

Commission Européenne
B-1049 BRUXELLES

SANCO-C2-SCENIHR@ec.europa.eu

NOTE A LA COMMISSION EUROPEENNE

Note pour la Commission européenne

Le rapport préliminaire du SCENIHR « **Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices** » est en consultation publique.

Le but de cet avis est d'aborder l'utilisation de nanomatériaux (NM) dans les dispositifs médicaux (DM) et de fournir des informations pour l'évaluation des risques concernant certains aspects spécifiques qui doivent être pris en compte dans l'évaluation de la sécurité des nanomatériaux.

L'utilisation de nanomatériaux dans les dispositifs médicaux peut varier considérablement. Les exemples sont l'utilisation des nanomatériaux libres comme dispositif médical et administrés au patient en tant que tel (par exemple nanomatériaux d'oxyde de fer ou d'or pour la thérapie par la chaleur dans les traitements contre le cancer), les nanomatériaux libres dans une formulation pâteuse (par exemple, les composites d'obturation dentaire), les nanomatériaux libres ajoutés à un dispositif médical (par exemple, les nanoparticules d'argent comme agent antibactérien dans les pansements), les nanomatériaux fixés formant un revêtement sur les implants pour augmenter la biocompatibilité (par exemple la nano-hydroxyapatite) ou pour prévenir l'infection (par exemple le nano-argent), ou les nanomatériaux intégrés pour renforcer les biomatériaux (par exemple, les nanotubes de carbone dans une paroi du cathéter). Dans tous ces cas, le risque d'exposition à des nanomatériaux devrait être envisagé. Il est en outre reconnu que l'usure des dispositifs médicaux peut conduire à la génération de particules de taille nanométrique, même lorsque le dispositif médical lui-même ne contient pas de nanomatériaux.

Cette note d'orientation des autorités françaises vise à fournir des informations pour aider à l'évaluation de la sécurité et à l'évaluation des risques lors de l'utilisation de nanomatériaux dans les dispositifs médicaux qui devraient être considérés conjointement avec l'ISO 10993-1: 2009. Ce Guide souligne la nécessité de considérations particulières par rapport à l'évaluation de la sécurité des nanomatériaux, en raison de leurs propriétés distinctes, de leurs interactions, et/ou de leurs effets qui peuvent différer des formes conventionnelles de ces mêmes matériaux.

Paragraphe du rapport		Commentaires
Sur l'ensemble du document :		<p>Nous proposons de renommer ce document en « Reflexion Paper » plutôt qu'en « Guidance » car ce n'est pas réellement un document d'orientation mais plutôt un état des lieux.</p> <p>De manière générale, ce document illustre l'impasse dans laquelle se trouve l'évaluation de la sécurité pour les NM dans les dispositifs médicaux.</p>
Sur l'ensemble du document :		<p>L'évaluation d'un DM doit toujours être rapportée à l'objectif de répondre aux Exigences Essentielles de Sécurité et de Santé des directives 93/42 et 90/385.</p> <p>Les normes harmonisées comme l'ISO 14971 et la série des ISO 10993 sont des outils qui permettent de faire présomption de conformité à ces exigences.</p> <p>Nous souhaitons que la norme ISO 14971 soit citée lorsque la notion de risque est abordée.</p> <p>Enfin, l'évaluation des risques des nanomatériaux dans les DM devra être coordonnée avec les dispositions relatives aux méthodes de test applicables dans le cadre du règlement REACH, en cours révision.</p>
Sur l'ensemble du document :		<p>Nous souhaitons que soit abordée dans ce document la traçabilité des produits contenant des NM.</p> <p>Est-il possible d'évoquer autitre de perspectives la possibilité de déclarations au niveau européen de ces substances dans les DM, par les fabricants, afin de mieux appréhender les expositions.</p>
3.3.1. Physicochemical characterization of nanomaterials	p. 14 I. à 29 I. 32	<p>Nous nous interrogeons sur les justifications à fournir démontrant que les données relatives à un NM peuvent être utilisées pour un NM de forme différente ou un autre NM.</p> <p>Quels sont les paramètres à fournir pour démontrer qu'il existe une « similarité physicochimique similaire entre les NM » ? Il est en effet reconnu que les propriétés physico-chimiques des NM changent en fonction de leur taille.</p>
	p. 14 I. 29	<p>Nous estimons que la caractérisation des impuretés mériterait d'être abordée lors de la présentation de la caractérisation physico-chimique.</p>

	p.15	<p>« tableau 1, colonne 1/ ligne 1 : « chemical composition/identity » »</p> <p>Il serait nécessaire que le document aborde le sujet des impuretés dans une section à part entière. D'après le rapport de l'Anses (2014), il est rappelé dans le projet de norme ISO/TR 13014:2012 relatif à la caractérisation physico-chimique des NM, l'importance de ne pas se baser sur les caractéristiques commerciales indiquées par les fournisseurs et la nécessité de caractériser les impuretés qui peuvent être la principale cause d'effets néfastes.</p> <p>Les fournisseurs, fabricants devront qualifier et quantifier les impuretés ainsi que leur sécurité pour la santé humaine.</p> <p>Par ailleurs, le procédé de fabrication des NM devra être détaillé. Les impuretés à l'échelle nano peuvent être générées par le processus de fabrication. La</p>
3.3.2 Methods for characterization	p 17 Table 2	<p>« Table 2: Examples of methods for size 1 determination »</p> <p>Colonne 2 [Method]</p> <p>ligne 6 / AFM : "scanned area is limited" : Ce terme n'est pas assez précis et nous nous demandons s'il s'agit de la résolution latérale (environ 10 nm), verticale (de l'ordre de l'Angström) ou de la surface visualisable (100 nm² au µm²).</p>
		Colonne 3 [Phase (liquid, solid, gas) and sensitivity]
		lignes 5 ; 7 ; 8 : Ces cases sont laissées vides et cela pose question sur ce que
		Colonne 4 [Particle distribution]
		<p>ligne 4 / STM : Cette case est laissée vide et cela pose question sur ce que cela signifie.</p> <p>ligne 6 / AFM : « Yes » devrait être indiqué dans cette case.</p> <p>ligne 7 / SAXS : « Yes » devrait être indiqué dans cette case.</p>
3.4 Uses of nanomaterials in medical devices	p.18 1.1	<p>Les différents DM sont classés selon la norme ISO 10993-1:2009. Bien que l'explication de la classification soit donnée au §3.5.4, cette information mériterait d'être ajoutée à ce niveau pour expliquer le choix de ce classement qui est différent de celui des directives 93/42 et 90/385.</p>
	p.18 1.35 1.43 1.36 1.42	<p>Nous nous interrogeons sur la cohérence de ces exemples et proposons de les trier et de les regrouper par type de spécialités, pour plus de lisibilité.</p>

	p. 18 1.38 1.41	à	« <i>surface coating</i> » Comme les « coatings » peuvent être ajoutés sur différents types de DM, il pourrait être utile de faire ce type de précisions dans les généralités.
	p.19 1.1 et 1.41		" <i>Specific types of medical devices</i> " Nous nous interrogeons sur la pertinence d'ajouter un paragraphe sur les types spécifiques de DM et proposons de les intégrer dans le paragraphe correspondant de la classification utilisée.
	p.19 1.6		La citation d'un seul fabricant en particulier (Magforce) est étonnante alors qu'il existe d'autres sociétés concurrentes sur ce type de produit. Nous nous interrogeons sur la pertinence de cette citation et nous nous demandons s'il ne faudrait pas supprimer cette référence.
	p.19 1.13		" <i>Examples of applications under development</i> " Il existe une distinction entre les DM dans la pratique clinique de ceux en développement. Pour plus de lisibilité, nous suggérons de réintégrer les exemples de ces DM au stade de développement dans les différentes classes de DM. De plus, certains des exemples donnés pour des produits en développement sont déjà sur le marché.
	p.19		" <i>Silver nanocoatings for various catheters...</i> " et " <i>Catheters strengthened...</i> "
	1.18 1.20	et	Nous nous interrogeons sur la répartition de ces DM dans deux classes différentes.
	p.19 1.21		« <i>Electrodes with laminin nanocoating...</i> » Nous nous interrogeons sur la classification de ces DM dans la catégorie des « Invasive external communicating medical devices ».
	p.19 1.4		<i>Theranostics (therapy combined with diagnostics)</i> Il est indiqué en page 11 que les DM de diagnostic ne seront pas abordés dans ce document. Il est donc étonnant qu'on retrouve cet exemple en page 19.
3.5. Exposure to nanomaterials from medical devices	p.20 35 l. à 33 1.		En référence au rapport de l'AFSSAPS de 2011, il serait intéressant d'appeler l'attention du lecteur sur le fait que ces normes ne répondent pas bien à la spécificité des NM et d'expliquer pourquoi ces normes ne sont pas adaptées à ces substances nanométriques.
3.5.2. Exposure of patients to nanomaterials released from medical devices	p.22 1.1		Nous proposons de modifier ce titre 3.5.2 en " <i>Exposure routes to nanomaterials released from medical devices exposure routes</i> » afin de mieux focaliser sur la voie d'exposition.

3.5.2.2 Invasive medical devices	p.22 1.33 1.44	à <i>"The duration of contact with the patient is relatively short."</i> Nous proposons de préciser le terme « short » pour la durée car cet adjectif reste assez vague. De plus, l'exemple proposé pour l'exposition dentaire doit préciser qu'il existe bien une exposition durant l'acte du dentiste mais également une exposition prolongée, d'une part à cause d'une photopolymérisation qui est incomplète <i>in situ</i> , et d'autre part à cause des expositions dues au polissage.
3.5.4. Estimation of exposure for risk assessment	p. 23 1.15 p 24 Table 3	Nous souhaitons que la norme ISO 14971 soit citée puisque le management des risques dans le DM est abordé. <i>"Table 3: An estimation of potential external and internal exposure as starting point for a risk evaluation for medical devices containing nanomaterials"</i> Pour une meilleure compréhension du tableau, une justification et une explication du choix des termes « H=high, M=medium, L=low, N=negligible » est nécessaire.
3.6.1. Introduction Toxicokinetics	p.25 p. 25 1.15	à Dans ce paragraphe, nous souhaitons que la notion des barrières physiologiques soit discutée c'est-à-dire les barrières qui contrôlent l'organe primo-exposé vers le sang ou la lymphe (alvéolo-capillaire, cutanée, intestinale) et les barrières qui contrôlent le passage du sang vers les organes systémiques (hémato-encéphalique, placentaire, testiculaire). <i>"For subgroups of certain solid nanomaterials, it is doubtful whether"</i> Nous souhaitons qu'une justification scientifique soit donnée pour les affirmations selon lesquelles pour certains NM, il est douteux que le métabolisme se produise vraiment. Des groupes de NM avec des groupes fonctionnels sont susceptibles d'être métabolisés. Il serait nécessaire pour clarifier cette assertion de détailler « ces sous-groupes » et de justifier pourquoi le métabolisme n'a pas besoin d'être pris en compte dans ce cas.
3.6.2. Methods to evaluate toxicokinetics of nanomaterials Toxicokinetics	p. 26 1.10 à 1.11	<i>"Therefore, the use of such methodologies should be evaluated on a case by-case basis."</i> Lorsque que les méthodologies actuelles ne sont pas adaptées aux NM, il serait attendu dans ce document que des pistes soient proposées, voire des méthodes.
3.6.4 invasive medical devices	p 28 à 21	<i>"inhaled nanomaterials may migrate into the brain via the olfactory nerve"</i> Bien que des références bibliographiques soient citées, il serait souhaitable de citer un ou plusieurs exemples pour éviter toute confusion car cette phrase peut facilement conduire à la conclusion que tous les NM sont concernés par un passage de la barrière hémato-encéphalique quelles que soient leur composition chimique et leur taille.

<p>3.6.5. Conclusions on toxicokinetics of nanomaterials</p>	<p>p. 29 9-I. 01</p>	<p><i>"In addition, consideration should be given to the potential for tissue accumulation and persistence of a nanomaterial (e.g. dissolution/degradation of the nanomaterial), for which repeated exposure and prolonged follow-up time may be necessary."</i></p> <p>Nous considérons qu'il est important d'ajouter qu'une attention particulière doit être apportée également à la translocation des NM et aux organes cibles potentiels riches en cellules capables de phagocytose tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, les reins.</p>
<p>3.7.1 introduction</p>	<p>p. 29 1.34 à 1.36</p> <p>p. 29 I. 43</p>	<p><i>"Therefore, it is essential that tests are conducted using the same nanomaterial with the same chemical composition, size and size distribution, surface properties and purity/impurity profile as the substance present in the medical device"</i></p> <p>Nous souhaitons ajouter que les impuretés doivent être également caractérisées.</p> <p><i>"However, in vitro tests may be useful for screening purposes, and to elucidate possible mode of action (Basketter et al., 2013)..."</i></p> <p>La référence faite à la publication de (Basketter et al., 2013) ne paraît pas pertinente car cette publication ne concerne pas les méthodes <i>in vitro</i> pour les NM.</p> <p>Nous souhaitons ajouter que les études <i>in vivo</i> quant à elles doivent être réalisées en appliquant le mode d'administration le plus réaliste, c'est-à-dire celui se rapprochant le plus de celui lié à la voie d'exposition humaine considérée.</p> <p>Nous souhaitons que les approches globales « omiques » soient également évoquées dans ce document.</p>
<p>3.7.2. Potential pitfalls in toxicity testing of nanomaterials</p>	<p>p. 30 I. 13 I</p> <p>p. 30 I. 21</p>	<p>Nous souhaitons ajouter qu'il est également nécessaire d'utiliser des modèles cellulaires appropriés, pertinents pour mimer des conditions humaines d'exposition c'est-à-dire des modèles cellulaires qui sont capables d'endocytose, d'exocytose, de réparation et d'apoptose.</p> <p>Nous souhaitons ajouter qu'il faut s'assurer que l'utilisation de concentrations trop importantes <i>in vitro</i> ou de niveaux de dose excessifs <i>in vivo</i> peut conduire à une interprétation erronée des résultats.</p> <p>Dans la mesure du possible, les études <i>in vivo</i> devraient être réalisées avec le mode d'administration le plus réaliste, c'est-à-dire celui se rapprochant le plus de celui lié à la voie d'exposition humaine considérée.</p> <p>Des expositions chroniques à faibles doses devraient être privilégiées, compte tenu que l'administration de doses massives <i>in vivo</i> peut induire des effets toxiques non spécifiques du NM, difficilement extrapolables à une exposition humaine.</p>

<p>3.7.3 Toxicity testing methods</p>	<p>p.32</p>	<p>D'une façon générale, sur les modèles utilisés (<i>in vivo, in vitro</i>), il semble important de rappeler en préambule de ce chapitre que :</p> <p>dans la mesure du possible, les études <i>in vivo</i> devront être réalisées avec le mode d'administration le plus réaliste, c'est-à-dire celui se rapprochant le plus de celui lié à la voie d'exposition humaine considérée et il devra être vérifié que la substance d'essai atteint l'organe cible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - il faut s'assurer au préalable, pour les modèles cellulaires, que les NM sont bien internalisés par les cellules utilisées. Les protocoles d'essais devront de plus être adaptés aux cinétiques d'endocytose et d'exocytose des modèles cellulaires retenus. - Les lignées de cellules utilisées devront être capables de prendre en charge les formes réactives de l'oxygène (ROS) - Des témoins positifs et négatifs devront être validés et les méthodes utilisées devront être reproductibles - Les méthodes OECD devront être adaptées aux NM. <p>Nous souhaitons ajouter que la toxicité sur le système nerveux n'est pas citée et devrait être abordée, étant donné le risque associé à ce type de substances</p>
		<p>Nous souhaitons ajouter que la toxicité sur le système nerveux n'est pas citée et devrait être abordée, étant donné le risque associé à ce type de substances nanométriques.</p> <p>D'une manière générale, l'ensemble des tests proposés ne sont pas validés</p>
<p>3.7.3 Toxicity testing methods Cytotoxicity</p>	<p>p. 32 I. 20</p> <p>p. 32 I. 23</p>	<p>Nous souhaitons ajouter que les NM eux-mêmes ne doivent pas interférer avec les systèmes permettant d'évaluer leur toxicité. Pour les NM présentant un pouvoir oxydant, il est délicat de sélectionner des tests de cytotoxicité utilisant le marqueur MTT, sensible à l'oxydation (Lupu, 2013). Dans ces conditions, le risque d'une surestimation de la survie cellulaire est possible.</p> <p><i>Lupu AR, Popescu T. (2013) The noncellular reduction of MTT tetrazolium salt by TiO₂ nanoparticles and its implications for cytotoxicity assays Toxicol In Vitro. 2013 Aug; 27(5):1445-50.</i></p> <p>Nous souhaitons ajouter une réserve sur l'utilisation du test 3T3 NRU, car il a été également démontré que les NM à base de carbone pouvaient adsorber les molécules du colorant rouge neutre et donner par conséquent de faux positifs (Monteiro-Riviere, 2009) (Afssaps 2011).</p> <p><i>Monteiro-Riviere, N. A.; Inman, A. O.; Zhang, L. W. (2009) Limitations and relative utility of screening assays to assess engineered nanoparticle toxicity in a human cell line. Toxicology and Applied Pharmacology, 234 (2), 222-235.</i></p>

	p. 32 I. 21 à I. 24	<p>Nous nous interrogeons sur la pertinence de ce commentaire dans ce paragraphe. Il s'agit plutôt de la présentation d'une stratégie intégrée pour la toxicité orale qui inclut un test de cytotoxicité. Mais, aucun NM n'a été utilisé pour valider ce modèle. Si ce test est cité il serait utile de préciser que l'ECVAM a décrit ce test :</p> <p>« EURL ECVAM Recommendation on the 3T3 NRU Assay for Supporting the Identification of Substances Not Requiring Classification for Acute Oral Toxicity » https://eurl-ecvam.irc.ec.europa.eu/eurl-ecvam-recommendations/3t3-nru-recommendation</p>
3.7.3 Toxicity testing methods Acute toxicity	p. 32 I. 31-32	<p>Nous nous interrogeons sur la pertinence de réaliser un test de toxicité aiguë.</p> <p>En effet, selon l'Anses (2014), les expositions chroniques à faibles doses devraient être privilégiées. L'administration de doses massives lors d'études de toxicité peut induire des effets toxiques non spécifiques du NM, difficilement extrapolables à une exposition humaine. Une surcharge de dose peut entraîner une cytotoxicité puis une inflammation.</p>
	p. 32 I. 38	De plus, aucune indication ne nous est donnée pour savoir si ces tests sont pertinents pour les NM.
3.7.3 Toxicity testing methods Irritation activity	p. 32 I. 46	<p>Nous souhaitons préciser qu'il a été montré que la présence de NM (notamment le noir de carbone et le dioxyde de titane) induisait des artefacts dans la mesure <i>in vitro</i> du relargage de cytokines proinflammatoires (Val et al., 2009). Ce phénomène, lié à l'adsorption de cytokines sur les nanoparticules, nécessite donc une évaluation multiparamétrique. (Afssaps 2011).</p> <p>De plus, nous nous demandons quelles sont les solutions proposées si ces tests ne sont pas validés pour les NM.</p> <p><i>Val, S.; Hussain, S.; Boland, S.; Hamel, R.; Baeza-Squiban, A.; Marano, F. (2009) Carbon black and titanium dioxide nanoparticles induce pro-inflammatory responses in bronchial epithelial cells: need for multiparametric evaluation due to adsorption artifacts. Inhal Toxicol, 21 Suppl 1, 115-22.</i></p>
3.7.3 Toxicity testing methods Delayed-type hypersensitivity	p. 33 I. 41-42	Nous nous demandons quelles sont les solutions proposées si ces tests pour évaluer l'hypersensibilité de contact ne sont pas validés pour les NM.

	p. 34 I. 11	Nous souhaitons ajouter que l'absorption de NM ou leur reconnaissance par les cellules dendritiques humaines peut également conduire à des phénomènes d'immunosuppression. Des effets adjuvants causés par les NM peuvent être également attendus (Afssaps 2011).
3.7.3 Toxicity testing methods In vitro genotoxicity testing	p. 34 1.14 1.15	à <i>"In general, the testing for genotoxicity is not necessary for medical devices, and components thereof, made only from non-genotoxic materials. This rule might also apply for nanomaterials."</i> Il ne peut être exclu qu'un NM soit génotoxique alors que sa forme non nano ne présente aucun potentiel génotoxique. De plus, les NM peuvent causer une inflammation, qui entraîne un stress oxydatif (insertion dans les mitochondries et le noyau) conduisant à une génotoxicité indirecte, ou une génotoxicité directe par l'interaction des NM avec l'ADN et les histones (SCENIHR, 190109). Nous souhaitons que ce paragraphe soit supprimé ou reformulé.
	p. 34 I. 36	Deux tests <i>in vitro</i> sont proposés sans qu'aucune justification ne soit apportée. Il serait attendu une justification des tests recommandés ainsi que l'ordre dans lequel il faudrait les réaliser. De plus, nous ne sommes pas d'accord avec les tests proposés 1. <i>In vitro</i> micronoyau (OECD 487) 2. <i>In vitro</i> cornet assay Le test des comètes <i>in vitro</i> n'est pas encore validé mais représente un test beaucoup plus robuste que le test d'Ames. Néanmoins, des études sont encore à finaliser concernant la prédictivité du test des comètes <i>in vitro</i> et sa reproductibilité inter et intra-laboratoires.
	p. 34 I. 38	Nous souhaitons ajouter que les tests sur cellules de mammifère (OECD 476), qui utilisent des cellules d'origine murine (L5178Y, CHO, V79) présentant certaines déficiences (enzymes de détoxification, p53, etc.), peuvent surestimer les effets observés et entraîner une évaluation erronée
	p. 34 I. 39-40	Nous souhaitons ajouter qu'il faut s'assurer au préalable que les NM sont bien internalisés par les modèles cellulaires utilisés

<p>3.7.3 Toxicity testing method</p> <p>In vivo genotoxicity testing</p>	<p>p. 35 I. 8</p>	<p>Nous souhaitons préciser que certains modèles <i>in vivo</i> peuvent ne pas être totalement adaptés à l'étude des NM, notamment au regard des doses élevées utilisées dans ces tests.</p>
	<p>p. 35 I. 15-16</p>	<p>— <i>"an in vivo micronucleus test (OECD 474)</i> — <i>an in vivo mammalian bone marrow chromosome</i></p> <p>Nous souhaitons rappeler que ces tests ciblent des cellules hématopoïétiques.</p> <p>Or, la moelle osseuse ne représente pas le tissu le plus exposé aux NM. Ainsi, la pertinence de ces tests sur ce tissu est donc discutable et à réaliser au cas par cas, en fonction des organes cibles identifiés.</p>
	<p>p 35 I.17-18</p>	<p>— <i>"an in vivo mammalian spermatogonial chromosome aberration test (OECD 483)"</i></p> <p>— <i>"a transgenic rodent gene mutation assay (OECD 488)"</i></p> <p>Nous nous interrogeons sur la pertinence du test OECD 483 si aucune accumulation de NM n'est démontrée au niveau des testicules lors des études de distribution (pharmacocinétique).</p> <p>Nous souhaitons rappeler concernant le test OECD 488, qu'il existe jusqu'à présent peu de laboratoires maîtrisant parfaitement cette technique et donc qu'elle n'est pas utilisable et que les données générées sont pour l'instant limitées.</p> <p>Un avis a été rendu par l'ECHA concernant ce test : http://echa.europa.eu/documents/10162/3123708/tqr_uds_tds_en.pdf</p>
	<p>p. 35 I.41</p>	<p>Nous souhaitons ajouter que l'inflammation peut être recherchée, par exemple par le dosage de médiateurs et/ou de marqueurs pro-inflammatoires, par exemple car cette inflammation peut induire <i>in vivo</i> une génotoxicité secondaire (exemple du TiO₂, (Trouiller et al, 2009)) et être à l'origine de processus de cancérogenèse (Kundu et al., 2008).</p> <p>- Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. <i>Cancer Research</i> 69(22),8784-8791</p> <p>- Kundu JK, Surh Y-J (2008) Inflammation: Gearing the journey to cancer. <i>Mutation Research/Reviews in Mutation Research</i> 659(1-2), 15-30.</p>

	p. 39 I.14	<i>"If additional tests are considered necessary,"</i> Cette phrase est équivoque et demanderait à être précisée. Quand des résultats positifs ou incertains sont obtenus avec les tests de première intention, par exemple, quelle est la stratégie à adopter ?
	p. 39 I. 19-20	« <i>No indication is available on the suitability of these tests designed for chemicals to assess the reproductive toxicity potential of nanoparticles.</i> » Cette phrase devrait être mise en début de chapitre, dès la recommandation des tests. Nous pouvons nous interroger sur la pertinence de recommander des tests qui ne sont pas validés pour les NM.
	p. 39 1.38 à 1.43	Nous souhaitons que ce paragraphe soit reformulé pour clarifier, d'une part les effets sur le développement et d'autre part, la problématique du comportement des animaux durant les tests.
3.8 Evaluation of nanomaterials used in medical devices	p.40 1.6 1	Dans le tableau 4 : « <i>Framework for specific nanomaterial toxicity testing based on potential release (exposure) of nanomaterials from medical devices</i> » pourriez-vous ajouter dans une note de bas de page, par exemple, la signification de "Phys : chem dat"?
	p 40 Table 4	Nous souhaitons qu'une explication soit donnée pour comprendre quels sont les critères pour différencier une faible exposition, d'une exposition moyenne et d'une exposition élevée? La colonne 1 : « <i>Testing proposed</i> » reste assez subjective et mérite que des critères temporels ou quantitatifs soient apportés.
3.8.5. Specific types of medical devices	p.42 1.19 à 1.52	Nous nous interrogeons sur la pertinence d'ajouter un paragraphe sur les types spécifiques de DM et proposons de les intégrer dans le paragraphe correspondant de la classification utilisée.
3.8.4. Invasive implantable medical devices à 3.8.6. Conclusions	p. 42-43	Pour les DM implantables contenant des NM, il est recommandé d'étudier les distributions et les organes cibles mais aucune méthode n'est discutée au §3.8. Le lecteur n'est pas orienté vers des pistes lui permettant de réaliser ces études.
4. Risk evaluation	p. 44 1.21-22 Figure 2	« <i>Figure 2: Risk assessment of nanomaterials used in invasive medical devices: a phase approach</i> » Le diagramme de décision n'est pas satisfaisant dans son ensemble pour les raisons suivantes : Le niveau d'impuretés n'est pas abordé. On ne sait pas si ce diagramme prend en compte ou non les contaminants ou impuretés qui sont à l'échelle

		<p>Le relargage des particules est abordé mais on ne sait pas s'il s'agit de particules générées suite à une usure ou dégradation <i>in situ</i> du matériau ou si ces particules correspondent à des impuretés déjà existantes au préalable avant l'implantation ?</p>
		<p>L'évaluation du risque d'un DM comportant des NM est basé sur le relargage des NM et sur la qualification de ce relargage (négligeable, faible, significatif, élevé...). Il est à noter que le relargage des NM n'est pas abordé en amont dans le document. Il n'est fait état d'aucune méthode analytique, d'aucune valeur seuil déterminant un passage négligeable, faible, significatif ou élevé. Il est indiqué que le devenir des particules relarguées est à considérer néanmoins, aucun outil n'est fourni pour pouvoir le réaliser.</p>
	<p>p.44 1.4-5 Table 5</p>	<p><i>"Table 5: Framework for risk assessment of nanomaterials used in medical devices"</i></p> <p>De plus, le tableau 5 propose en fonction du taux de particules relarguées et de la destination du DM, de réaliser une évaluation complète, limitée, très limitée, ou pas d'évaluation. Il n'est pas précisé dans ce document les tests à réaliser en fonction de ces 4 types d'évaluations proposées.</p>
	<p>p.44-46</p>	<p>En conclusion, cette section 4 « <i>Risk evaluation</i> » propose une méthodologie d'évaluation qui ne peut pas être mise en place compte-tenu des incertitudes sur les données d'exposition et donc de relargage et compte-tenu de la non applicabilité des méthodes d'évaluation actuellement disponibles pour les NM.</p> <p>De plus, elle fait reposer la responsabilité sur l'évaluateur en préconisant une évaluation au cas par cas.</p> <p>Ce document nous semble être avant tout un état des lieux qui est nécessaire.</p> <p>Il permettra de préparer une guidance qui donnera une stratégie d'essais à réaliser, étayée par des exemples de démarche d'évaluation.</p>

Références

AFSSAPS, Rapport scientifique (2011) EVALUATION biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux

<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-IDMDIV/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation->

et-de-contrôle-du-marché/Dispositifs-médicaux-Opérations-d'évaluation-et-de-contrôle/Evaluation-biologique-des-dispositifs-médicaux-contenant-des-nanomatériaux

ANSES, Rapport d'expertise collective (2014) Évaluation des risques liés aux nanomatériaux - Enjeux et mise à jour des connaissances <https://www.anses.fr/sites/default/documents/AP2012sa0273Ra.pdf>