

Médicaments sous forme nanoparticulaire et dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux : nouvelle donne pour la balance bénéfice-risque

L'avenir verra-t-il toute maladie soignée dès que détectée, la moindre souffrance ou invalidité vaincue ? Pourra-t-on traquer chaque cellule malade, tracer puis détruire celles qui se seront installées sans bruit, régénérer les tissus atteints, avec en ligne d'horizon la victoire sur la mort programmée ? Loin de l'image pascalienne d'un homme perdu entre deux infinis, il est possible désormais de mettre l'infiniment petit à son service, de le faire pénétrer au cœur des cellules, l'armer de traceurs ou de substances thérapeutiques infinitésimales, anticorps monoclonaux et autres principes actifs capables de cibler au plus près les tumeurs. Telles sont les promesses du nano-monde en médecine, un univers à l'aune du nanomètre, un milliardième de mètre. C'est à cette échelle que se dessinent désormais les « nouvelles frontières de la recherche en santé »¹, la « médecine du futur »², une révolution industrielle et technologique³, toutes expressions⁴ pour qualifier la nouveauté et la spécificité de la nanomédecine, généralement présentée comme une révolution plus technologique que scientifique⁵.

Tout autant que la taille, ce sont les propriétés physico-chimiques qui en découlent, comme la biodistribution ou la biocompatibilité, qui permettent de définir et de comprendre le comportement des objets « nano ». En effet, la taille nanométrique est importante dès lors qu'elle permet aux objets de franchir les barrières notamment physiologiques. Elle l'est aussi parce qu'elle provoque une modification de la matière qui développe alors de nouvelles propriétés magnétiques, thermiques, électriques (conductivité), optiques (absorption et diffusion de la lumière), mécaniques (résistance, plasticité, adhérence ou « effet gecko », super hydrophobicité ou « effet lotus »), propriétés extraordinaires rendant possible la fabrication de matériaux aux caractéristiques tout aussi inédites que parfois imprévisibles⁶ et justifiant une approche spécifique. C'est en effet à l'échelle du nanomètre que se situe la bascule des lois physiques : le nano monde est également celui où dominant les lois de la physique quantique⁷.

¹ Instituts de recherche en santé du Canada, *Médecine régénératrice et nanomédecine. Investir aujourd'hui dans la promesse de demain*, Ottawa, 2006.

² R-A. FREITAS, « Welcome to the Future of Medicine », *Studies in Health Technology and Informatics*, 149, 2009, p. 251-256.

³ *La nanomédecine. Enjeux éthiques, juridiques et normatifs*, (dir.C.HERVE et al.), Dalloz Thèmes et commentaires, 2007.

⁴ M.NOURY et C.LAFONTAINE, « De la nanomédecine à la nanosanté : vers un nouveau paradigme biomédical », *Socio-anthropologie*, 29 | 2014, p.13-35.

⁵ Pour Jean-Paul AMEISEN, elles n'ont pas encore bouleversé notre représentation du monde contrairement à ce qu'ont suscité la théorie de l'évolution du vivant, la génétique, la mécanique quantique ou la théorie de la relativité. Cf « Enjeux éthiques des nanosciences et des nanotechnologies », in *La nanomédecine. Enjeux éthiques, juridiques et normatifs*, op.cit. p.133. Les problèmes posés sont pour la plupart ceux que précédemment ont suscité la chimie, la biologie, la génétique ou la physique nucléaire, Cf Comité consultatif national d'éthique (CCNE), avis n°96, « Questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé », 1^{er} février 2007.

⁶ En dimension « nano », le pourcentage relatif des atomes en surface est considérablement plus élevé, de telle sorte que toutes les propriétés d'un matériau liées à la surface d'échange et le cas échéant sa réactivité chimique en sont démultipliées. Ainsi, pour une même masse, les capacités d'absorption comme l'énergie de surface d'une nanoparticule seront bien plus fortes que celles d'un objet de plus grande taille.

⁷ M.ROSSANO, *Utilisation des nanoparticules de dioxyde de titane dans les émulsions cosmétiques. Impact sur la santé humaine et l'environnement*, thèse Université du Havre, mai 2014, p.52 : « ainsi conformément aux lois de la mécanique quantique », une particule adopte au niveau nanométrique un « comportement ondulatoire aux dépens du comportement corpusculaire » qui est le sien au niveau macroscopique.

Familier à chacun quand il est sous forme de graphite, le carbone se transforme à l'état nanométrique : graphène, il possède une résistance à la rupture 200 fois supérieure à celle de l'acier en étant six fois plus léger que celui-ci ; façonné en nanotubes, il a une conductivité supérieure à celle du cuivre (et 70 fois supérieure à celle du silicium).

La réduction considérable de taille comme ces propriétés offrent de nouveaux horizons à la médecine tant au stade du diagnostic qu'au moment des traitements. L'imagerie médicale a vu la précision des outils (radiographie, IRM, scintigraphie...) progresser, en particulier dans le suivi des produits de contraste injectés dans l'organisme⁸. Il est envisagé de pouvoir y adjoindre un composé thérapeutique, afin de coupler les actions, dans une démarche dite « théranostique ». Les avancées sont aussi rapides dans le domaine des analyses biologiques, avec la mise au point de biopuces dont certaines constituent de véritables laboratoires de poches, comme c'est le cas avec les puces à ADN et les *lab-on-chip*⁹.

Mais l'axe le plus porteur d'espairs est celui de la thérapeutique et de l'élaboration de nouveaux traitements, plus ciblés, mieux dosés, et donc plus efficaces et moins toxiques. Sont déjà expérimentés des nanovecteurs particuliers¹⁰ capables de « relarguer » la substance active d'un médicament dans les cellules cibles en franchissant la barrière immunitaire, des nanoparticules permettant de renforcer la puissance de la radiothérapie sans attaquer les tissus sains, voire, dans le contexte de l'ingénierie cellulaire, des nanocomposites associant des matrices nanostructurées à des cellules spécifiques, évitant ainsi les phénomènes de rejet pour les greffes, étape vers la médecine régénérative.

Les nanomédicaments semblent ainsi présenter, au regard des thérapies conventionnelles, une balance bénéfice-risque positive : ils sont plus efficaces, ont une meilleure biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible et permettent de réduire les doses à administrer et le risque d'effets indésirables. Pourtant, il y a encore peu de nano produits de santé sur le marché, la plupart en oncologie¹¹, et beaucoup sont encore en cours d'essais. Une étude des Entreprises du médicament (LEEM), début 2015, recensait ainsi 230 produits de santé humaine et vétérinaire constitués d'éléments « nano » dont 157 médicaments

⁸ D'ores et déjà sont utilisées dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique, des nanoparticules d'oxyde de fer pour imager des phénomènes à l'échelle cellulaire. D'autres perspectives se dessinent dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle avec des nanoparticules photo lumineuses comportant des protéines qui reconnaissent spécifiquement certaines cellules, ce qui ouvre la voie au ciblage et à la détection précise d'organes ou de cellules, notamment cancéreuses, à un stade indécélable via les méthodes classiques. Le guidage des biopsies en est aussi grandement amélioré.

⁹ Les puces sont de petites plaques de verre, de plastique ou de silicium sur lesquelles sont synthétisées ou greffées plusieurs milliers ou centaines de milliers de séquences ADN qui délivrent des dizaines de milliers de résultats en simultané. Les *lab-on-chip* permettent d'effectuer de multiples tests à partir d'une seule goutte de sang (ou d'urine). « Grâce à la miniaturisation des dispositifs d'analyse chimique et à la percée de la micro fluidique », ces microsystèmes d'analyse biologique offrent de quoi réaliser toute une série d'analyses, véritables laboratoires de poche avec la même sensibilité que les appareils de mesures actuels. La réduction de taille s'accompagne d'une diminution du temps d'analyse (de 24 h dans un tube à essai à quelques secondes dans un canal de quelques microns). Cf entre autres, INSERM, « Nanotechnologies. Un nouveau pan de la médecine », *Dossier d'information*, 2015, en ligne.

¹⁰ L'utilisation de nanovecteurs particuliers offre aujourd'hui des réponses aux difficultés rencontrées par la thérapeutique classique. Elle consiste à intégrer un principe actif dans un vecteur (micelle, liposome, enveloppe de polymère biodégradable...) ou à utiliser des nanomatériaux minéraux (nanoparticules d'or, silicium poreux...) pour véhiculer spécifiquement un médicament jusqu'à un tissu cible, sans qu'il soit distribué ailleurs dans l'organisme. La vectorisation peut aussi concerner un principe actif dont les propriétés physico-chimiques empêchent toute administration directe. Il est alors porté par le nanovecteur, protégé aussi d'une dégradation biologique avant d'atteindre sa cible. Il peut enfin être « déclenché » ou libéré peu à peu : il suffit pour cela de l'associer à un nanocomposé activable sous l'influence d'un signal (laser, rayons X...).

¹¹ D'autres aires thérapeutiques, notamment les maladies infectieuses et les pathologies cardio-vasculaires, sont concernées. A l'analyse, on y retrouve les nanos sous leurs diverses formes, nanoparticules actives, particules d'imageries, nanorevêtements, biomatériaux, vaccins et, en grande majorité, systèmes de délivrance (combinant dans 89% des cas un nanovecteur et une molécule d'intérêt). Cf LEEM, « Applications des nanotechnologies à la médecine-Compétitivité et Attractivité de la France Horizon 2025. Actualisation de l'étude 2008 », Décembre 2013, p.26 et s.

de médecine humaine, 8 médicaments de médecine vétérinaire et 65 dispositifs médicaux. Plus précisément, en santé humaine, 35 médicaments constitués d'éléments « nanos » avaient obtenu une autorisation de mise sur le marché et 122 étaient en développement clinique (dont 32 % en phase II et 11 % en phase III).

Excès de précaution, extrême prudence des chercheurs et des industriels ou difficultés à cerner tous les aspects des nanoproduits, chacun s'accorde à reconnaître que les risques sont la pierre d'achoppement du développement des nanotechnologies en général et de la nanomédecine en particulier, dans un contexte marqué par les réactions de rejet suscitées par les OGM. L'étrangeté de l'objet, l'imprévisibilité de ses réactions et interactions dans ses changements de forme et de propriétés, alliées à l'incertitude qui affecte les connaissances sur ses effets à moyen et long terme sur le vivant et l'environnement, entretiennent la méfiance du public et la vigilance des communautés scientifiques et des autorités politiques.

Avancer en terre d'incertitude n'est pas toutefois une démarche inconnue des médecins ou des pharmaciens, et si d'emblée la loi commune est celle du « primum non nocere », le souci de soigner a toujours conduit à affronter le risque, même méconnu, non pour lui-même mais en le mesurant au bénéfice attendu. Dans cet esprit, pour ne pas, par principe, renoncer à toute innovation dans un domaine porteur d'avancées remarquables, la mise en balance des bénéfices et des risques, telle qu'interprétée dans le domaine de la santé, apparaît comme la meilleure méthode pour apprécier le recours aux nanotechnologies. Elle ne résout toutefois pas la question de la complexité propre aux nanos.

A tous égards, ces produits de santé, médicaments sous forme nanoparticulaire (MNP) ou dispositifs médicaux intégrant des nanomatériaux, poussent la balance bénéfico-risque aux limites de sa logique intrinsèque et en traduisent, en quelque sorte la quintessence (I) ; en parallèle, par la complexité et les incertitudes qui les entourent, ils en éprouvent aussi les termes et l'interprétation possible (II).