

LES NANOTECHNOLOGIES, QUELS ENJEUX DANS LES DOMAINES DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ.

NANOTECHNOLOGIES, WHAT ARE THE ISSUES IN THE FIELDS OF LIFE SCIENCES AND HEALTH

Jacques GRASSI ,
(Communication présentée le 7 mars 2013)

RÉSUMÉ

Les nanotechnologies ont depuis longtemps envahi le monde qui nous entoure mais leurs contributions dans les domaines des sciences de la vie et de la santé sont plus récentes, moins nombreuses et encore essentiellement des promesses à venir. Nous verrons que les capacités de « miniaturisation » offertes par ces technologies offrent des perspectives très intéressantes pour le diagnostic *in vitro* ou la conception d'objets très sophistiqués qui pourront être implantés dans le corps humain pour l'explorer et suppléer des fonctions déficientes. Par ailleurs, des nanoparticules peuvent être utilisées pour traiter plus efficacement des cibles thérapeutiques comme une tumeur. Si ces technologies suscitent de nombreux espoirs, elles ont aussi fait naître des craintes chez une partie du public. Dans le cas des applications destinées à la santé, ces craintes apparaissent peu justifiées. En effet, les produits de santé sont toujours soumis à une évaluation très stricte qui prend en compte le bénéfice apporté au patient en regard des risques encourus.

Mots clés: nanotechnologies, sciences de la vie, santé, miniaturisation, nanoparticules

SUMMARY

*Nanotechnologies have invaded our personal environment a long time ago but their contribution in the fields of life sciences and health are more recent, less frequent and essentially promises to come. We will see that the miniaturization possibilities offered by these technologies allows very attractive perspectives for *in vitro* diagnostic or the conception of implantable medical devices with the capacity to monitor our organism or to restore deficient physiological functions. In addition, nanoparticles can be efficiently used to treat therapeutic targets like tumors. If these technologies give rise to justified hopes they also create some concerns for a part of the population. As far as medical application are concerned, these fears are not justified because the products devoted to medical applications are subjected to very strict regulation taking into account the balance between risk and medical benefits.*

Key-words: nanotechnologies, life sciences, health, miniaturization, nanoparticles

DÉFINITIONS

Nées conceptuellement à la fin des années 50, les nanosciences et les nanotechnologies ont pris un véritable essor au début des années 90. Ainsi, un nombre sans cesse croissant de produits issus de ces nanotechnologies sont-ils entrés progressivement dans notre vie de tous les jours.

L'exemple le plus spectaculaire est certainement celui de la microélectronique, puisque ce sont bien les micro et nano-

technologies qui ont permis de réaliser des microprocesseurs de plus en plus puissants, en suivant la célèbre loi de Moore³, qui ont envahi tous les espaces de l'information et de la communication. Imaginons ce que serait notre environnement, sans ordinateurs, sans smartphones et sans tablettes numériques.

Il existe, bien entendu, plus d'une définition des nanosciences et des nanotechnologies. Pour ces dernières, la suivante est couramment acceptée par les chercheurs:

(1) Directeur du programme transversal « Technologies pour la Santé » du CEA, bâtiment 136, CEA-Saclay, 9119, 1 Gif sur Yvette cedex, France, Jacques.GRASSI@cea.fr
(2) Directeur de l'Institut Thématique Multi Organisme « Technologie pour la Santé » de l'alliance Aviesan, 175 rue du Chevaleret, 75013 Paris, France

Les nanotechnologies concernent la conception, la caractérisation, la production et l'application de structures, dispositifs et systèmes par le contrôle de la forme et de la taille à une échelle comprise entre 1 et 100 nm.

Selon la même logique, une nanoparticule sera une *particule dont au moins une des dimensions est inférieure à 100 nm*.

Pour bien visualiser le saut conceptuel et technologique associé à ces dimensions il faut réaliser qu'il y a autant de différence de taille entre une orange (10 cm) et le globe terrestre (13.000 km) qu'entre cette orange et une particule d'un nanomètre. Pour en revenir à la microélectronique, le transistor qui faisait, à peu près, 1 cm en 1960, mesure aujourd'hui moins de 20 nm.

Les nanosciences se sont construites sur l'idée qu'aux dimensions nanométriques les propriétés de la matière pouvaient être très différentes de celles observées à des échelles supérieures. Nous verrons, dans la suite de cet exposé, que l'intérêt des nanotechnologies dans les domaines de la biologie et de la santé repose souvent sur des concepts beaucoup plus triviaux.

Pour des raisons de clarté, nous distinguerons dans la suite de ce texte, les applications fondées sur l'utilisation de nanoparticules de celles basées sur l'utilisation de systèmes comprenant des composants nanométriques.

L'INTÉRÊT DE LA MINIATURISATION

Pour un grand nombre d'applications dans les domaines des sciences de la vie et de la santé, l'intérêt principal des nanotechnologies réside dans leur capacité de miniaturisation. C'est d'abord vrai dans le domaine du diagnostic (ou de l'analyse) *in vitro* et ce qu'on appelle les « laboratoires sur puces » ou « biopuces ». C'est aussi vrai pour un grand nombre de dispositifs destinés à être implantés dans le corps humain afin d'y exercer une surveillance continue ou palier des fonctions physiologiques déficientes.

Des outils d'analyse ou de diagnostic *in vitro* qui autorisent une analyse massivement parallèle⁴ ou une mesure « au lit du malade »

L'association de la miniaturisation, des modifications de surface, de la micro-nano fluidique a permis de concevoir des laboratoires sur puces avec des propriétés inégalées.

Ce fut d'abord le cas de l'analyse génomique avec l'apparition des premières puces à hybridation dans les années 90. Par exemple, la société Affymetrix® propose depuis de nombreuses années des puces contenant jusqu'à 500.000 sondes nucléiques différentes, sur une surface d'un peu plus d'un cm², qui permettent une analyse pan génomique très puissante. Les progrès les plus spectaculaires ont cependant été obtenus dans le domaine du séquençage à haut débit (Gullapalli *et al.* 2012). Ainsi, alors que le séquençage du premier génome humain, au début des années 2000, a pris près de 10 ans et coûté 3 milliards de dollars, le même séquençage peut, aujourd'hui être réalisé en moins d'une journée pour moins de 1000 dollars. Ces progrès (beaucoup plus spectaculaires que ceux de la loi de Moore) sont essentiellement dus aux performances des micro technologies et à la puissance de l'analyse informatique.

Le concept du laboratoire sur puce permet aussi de concevoir des systèmes intégrés de petite taille (quelques cm) qui assureront, de façon automatique, toutes les étapes d'un test de diagnostic (le traitement de l'échantillon biologique et son analyse) en un temps court (quelques minutes à quelques dizaines de minutes). Ceci offre la possibilité de délocaliser l'analyse à la maison, chez le médecin traitant ou « sur le terrain », par exemple, dans les pays en voie de développement. À ce jour, ces systèmes ne sont pas encore très utilisés parce qu'il faudra encore quelques années pour qu'ils puissent rivaliser en performances avec les tests diagnostiques conventionnels qui bénéficient de dizaines d'années de développement industriel. Mais il est fort probable qu'ils s'imposeront, à terme, en raison de la souplesse d'utilisation qu'ils autoriseront. Il faut noter aussi, qu'ils sont encore essentiellement composés d'éléments de taille millimétrique ou micrométrique mais on peut prévoir qu'ils incorporeront de plus en plus de composants de taille inférieure, comme, par exemple les « micro et nano systèmes électromécaniques⁵ » (*micro et nanoelectromechanical systems*) qui peuvent, théoriquement détecter des molécules uniques.

Des microsystèmes implantables capables de surveiller le corps humain et de suppléer des fonctions physiologiques déficientes

Les possibilités de miniaturisation déjà évoquées offrent aussi des opportunités très intéressantes pour le développement de dispositifs médicaux implantables chez l'homme (ou chez l'animal). Dans ce cas, c'est le faible encombrement stérique des dispositifs qui permet d'introduire (de façon permanente ou pas) des dispositifs très sophistiqués qui seront capables de mesurer en continu des paramètres médicaux et éventuellement de suppléer des fonctions biologiques déficientes (Vaddiraju *et al.*

(3) Gordon Moore est un des fondateurs de la société Intel, à plusieurs reprises entre 1965 et 1975 il a postulé sur la rapidité avec laquelle la puissance des microprocesseurs évoluait. Aujourd'hui, il est admis que la loi de Moore prévoit un doublement de la puissance des microprocesseurs tous les 18 mois. Cette loi est encore vérifiée de nos jours.

(4) On parle d'analyse massivement parallèle quand les techniques d'analyses permettent d'obtenir simultanément des informations sur un très grand nombre de paramètres différents. Par exemple, le séquençage du génome humain renseigne sur la structure de plusieurs dizaines de milliers de gènes, de même une analyse protéomique donne des informations sur des centaines ou des milliers de protéines.

(5) Un microsystème électromécanique est un microsystème comprenant un ou plusieurs éléments mécaniques (poutres, résonateurs), utilisant l'électricité comme source d'énergie, en vue de réaliser une fonction de capteur et/ou d'actionneur, avec au moins une structure présentant des dimensions micrométriques. Par exemple les accéléromètres de l'iPhone d'Apple sont des microsystèmes électromécaniques.

2010). De tels dispositifs existent déjà depuis de nombreuses années. On citera d'abord les « pace makers » qui sont apparus à la fin des années 50 et qui depuis sont devenus de plus en plus sophistiqués assurant une mesure précise des paramètres électriques d'un cœur et pouvant contrôler le rythme cardiaque et même, maintenant, agir comme de véritables défibrillateurs implantés. Un autre exemple est celui de la capsule Given® développée, il y a une dizaine d'année en Israël, qui est une véritable micro caméra capable de d'enregistrer un film retraçant le parcours de la capsule tout au long du tractus digestif et fournissant ainsi, de façon non invasive, de précieuses informations anatomiques en liaison avec des pathologies digestives. La société Given® commercialise maintenant d'autres gélules capables de mesurer, par exemple, le pH à l'entrée de l'estomac (cette fois-ci la gélule est implantée de façon transitoire).

Dans le domaine de la neurologie, on observe aussi des applications très intéressantes pour l'enregistrement et la stimulation nerveuse. Il s'agit notamment de systèmes miniaturisés, implantés à demeure pour la stimulation électrique profonde dans le cas de personnes atteintes par la maladie de Parkinson. De plus en plus, des implants neuronaux sophistiqués sont capables de recueillir et d'analyser des signaux qui pourront être utilisés à des fins médicales. Ainsi, il est maintenant envisageable de redonner une certaine autonomie à des personnes tétraplégiques en leur permettant de piloter des ordinateurs grâce aux signaux neuronaux recueillis au niveau du système nerveux central ou périphérique (interface cerveau-machine). De la même façon, de premiers résultats cliniques très encourageants ont été obtenus avec des rétines artificielles implantées au contact du nerf optique et capables de lui transmettre des signaux produits par une mini caméra, dans des conditions où, après apprentissage, une personne aveugle retrouve une vision très rudimentaire. Pour ces applications, en plus de la miniaturisation, les micro et nano technologies apportent beaucoup au niveau de la structuration des surfaces actives au niveau des tissus de façon à assurer un contact optimal avec le tissu vivant et une biocompatibilité plus importante.

Il y a aussi beaucoup à attendre de systèmes miniaturisés autorisant une délivrance de médicaments directement au niveau de la cible (Lavan *et al.* 2003). Dans ce cas, l'objectif est d'assurer une efficacité maximale sans exposer l'ensemble de l'organisme aux effets, souvent indésirables, du médicament. C'est le cas notamment pour le traitement de tumeurs résistantes (par exemple le glioblastome) qui ne peuvent être traitées qu'avec des produits extrêmement toxiques. Ces systèmes de délivrance localisée pourront aussi être utilisés pour le traitement de troubles de l'audition en amenant directement les médicaments dans l'oreille interne, organe très faiblement accessible aux médicaments délivrés par voie systémique.

Dans ce domaine des dispositifs médicaux implantables, les principaux enjeux sont d'assurer une bonne biocompatibilité des dispositifs et un fonctionnement optimal dans la durée. Le choix de matériaux appropriés et la micro et nano structuration des surfaces sont deux voies qui pourraient apporter des solutions

à ces problèmes. Leur développement est, bien entendu, beaucoup plus lent et plus compliqué que celui des dispositifs destinés au diagnostic *in vitro*, en raison des contraintes réglementaires beaucoup plus lourdes inhérentes aux études cliniques.

LES NANOPARTICULES

Les nanoparticules constituent le second volet des nanotechnologies. Fondamentalement, il s'agit d'assemblages moléculaires très variés qui ont en commun de former des particules dont la taille est comprise entre 1 et 100 nm (Couvreur 2009, Yildirim *et al.* 2011, Wilczewska *et al.* 2012). La production de ces assemblages relève directement de savoir-faire, souvent très anciens, dans le domaine de la chimie. On distinguera notamment, de façon non exhaustive :

- Les liposomes, systèmes vésiculaires délimités par une ou plusieurs bicouches concentriques de phospholipides ;
- Les nanoparticules polymères (nanosphères ou nanocapsules), formées de polymères biodégradables (polylactiques, polycyanoacrilates, albumine ...) ;
- Les nanoparticules ou nanocapsules lipidiques solides ;
- Les nanoparticules métalliques (oxyde de fer, cadmium, zinc, cuivre...) ;
- Les micelles polymères, formés de macromolécules amphiphiles s'auto-organisant en nanoagrégats ;
- Les dendrimères ou polymères en étoile formant des structures tridimensionnelles capables de piéger des molécules bioactives.

Ces nanoparticules sont utilisées soit pour leur propriétés propres, on citera notamment l'utilisation de nanoparticules métalliques (USPIO pour ultra small particules of iron oxyde) qui sont utilisées comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique ou d'autres particules métalliques qui permettent d'amplifier l'effet d'un traitement par radiothérapie après accumulation dans une tumeur (les produits de la société Nanobiotix®, par exemple). Cependant, dans la plupart des cas ces nanoparticules sont utilisées comme des vecteurs, c'est-à-dire pour leur capacité à transporter, vers une cible, un principe actif ou un agent d'imagerie. Dans ce cas leur fonction est de i) protéger la molécule active contre la dégradation, ii) d'adresser celle-ci vers le tissu ou la cellule cible (y compris vers des organites subcellulaires), iii) de contrôler sa libération en réponse à un stimulus externe (pH, température, champs magnétiques ...). La taille de ces nanoparticules influe, bien entendu, sur leurs propriétés (et notamment sur leur bio-distribution) mais paradoxalement, on voit que leur intérêt ne réside pas tant dans leur petite taille que dans leur capacité à inclure des molécules actives, elles sont donc généralement plus grandes que les médicaments ou les agents d'imagerie traditionnels et nous sommes donc dans la situation de nanotechnologies qui conduisent à augmenter la taille des molécules utilisées pour réaliser un traitement ou un acte d'imagerie médicale.

Quand des nanoparticules « nues » pénètrent dans la circulation elles se recouvrent de protéines (phénomène d'opsonisation) qui conduit à une accumulation dans le foie et la rate. Cette propriété a été utilisée pour cibler des tumeurs hépatiques (en encapsulant de la Doxorubicine, par exemple), cependant cette propriété limite l'accès à d'autres cibles. Ainsi des nanoparticules de deuxième génération ont été conçues qui sont recouvertes de polymères hydrophiles (polyéthylène glycol, PEG) et ne sont plus reconnues par les macrophages hépatiques. Ces nanoparticules pégylées circulent beaucoup plus longtemps dans l'organisme et il a même été montré qu'elles pouvaient s'accumuler dans certaines tumeurs dont l'endothélium vasculaire est plus perméable (effet EPR, pour enhanced permeability and retention effect). Enfin, de plus en plus des molécules destinées à adresser les particules vers une cible particulière (ligands spécifiques) sont aussi greffées à la surface des nanoparticules de façon à favoriser leur accumulation sur une cible donnée. On le voit, la mise au point de ces nano-objets peut s'avérer très compliquée. Les progrès faits ces dernières années montrent cependant que cette approche pourra fournir, à terme, de nouveaux médicaments avec un rapport efficacité thérapeutique/toxicité nettement amélioré. À ce jour, une dizaine de médicaments nanoparticulaires sont sur le marché et autant en phase avancée de leur développement pharmaceutique (Phase II et III).

LES CRAINTES NÉES DES NANOTECHNOLOGIES

Les craintes nées des nanotechnologies sont diverses. Il y a tout d'abord le fait que ces produits sont de très petits objets. Pour certains, la crainte est alors de les voir partout, notamment afin de nous espionner. Cette inquiétude est incarnée par les puces RFID (Radio Frequency Identification⁶), qui existent effecti-

vement déjà. Mais sur cet aspect, le problème n'est pas, en réalité, celui des nanotechnologies : notre société n'a pas besoin d'elles pour tracer les individus et recueillir des données personnelles. Aux extrêmes de ces angoisses, il y a le détournement de ces technologies à des fins militaires. Le problème là est politique et relève du fonctionnement normal d'une démocratie.

Ensuite, les peurs sont liées au fait que nous sommes face à des micro- et nanoparticules qui peuvent s'accumuler dans les voies respiratoires, comme le faisaient les fibres d'amiante avec les conséquences que l'on sait. Ces craintes-là, dans le cas d'une exposition importante, sont tout à fait rationnelles les effets délétères pouvant résulter des propriétés mécaniques ou chimiques des nanoparticules. Autre inquiétude, l'éventualité d'une « convergence » avec d'autres approches technologiques comme la biologie, la physique, la chimie, l'informatique et la communication, convergence qui pourrait à terme associer le vivant à l'inerte. On imagine, entre autres, la mise au point de mini-robots capables de réparer l'organisme et de remettre en question les limites de ce qu'on appelle aujourd'hui « humanité » (théories trans-humanistes soutenues par une minorité de chercheurs). Ces craintes, à mon avis, relèvent plutôt du fantasme et ces objectifs trans humanistes sont très loin des préoccupations de la très grande majorité des chercheurs qui travaillent dans le domaine de la nanomédecine. L'objectif n'est clairement pas « l'homme augmenté » mais bien celui de « l'homme réparé ».

Dans le cas des applications destinées à la santé, ces craintes apparaissent très peu justifiées. En effet, les produits de santé sont toujours soumis à une évaluation très stricte qui prend en compte le bénéfice apporté au patient en regard des risques encourus. Les micro et nano technologies n'échapperont pas à ce processus et ne seront donc autorisés que les produits qui auront fait la preuve d'un réel « service médical rendu ».

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement Patrick Couvreur, François Berger et Jean Pierre Benoit pour la documentation et l'aide qu'ils m'ont apportée dans la rédaction de ce document.

BIBLIOGRAPHIE

- Couvreur, P. 2009. Nanotechnologies et conception de médicaments. La lettre des thérapies innovantes 1 :1-8.
- Gullapalli, R.R., Desai, K.V., Santana-Santos, L., Kant, J.A. and Becich, M.J. 2012. Next generation sequencing in clinical medicine: challenges and lessons for pathology and biomedical informatics. *J Pathol Inform* 3 : 40
- Lavan, D.A., McGuire, T. and Langer, R. 2003. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol* 21(10) : 1184-1191.
- Vaddiraju S., Tomazos I., Burgess D.J., Jain F.C. and Papadimitrakopoulos F. 2010. Emerging synergy between Nanotechnology and implantable biosensors: a review. *Biosens Bioelectron* 25(7): 1553-1565.
- Wilczewska A.Z., Niemirowicz K., Markiewicz K.H. and Car H. 2012. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep* 64(5): 1020-1037.
- Yildirimer, L., Thanh, N.T.K., Loizidou, M. and Seifalian, A.M. 2011. Toxicology considerations of clinically applicable nanoparticles. *Nano Today* 6: 585-607.

(6) Gordon Moore est un des fondateurs de la société Intel, à plusieurs reprises entre 1965 et 1975 il a postulé sur la rapidité avec laquelle la puissance des microprocesseurs évoluait. Aujourd'hui, il est admis que la loi de Moore prévoit un doublement de la puissance des microprocesseurs tous les 18 mois. Cette loi est encore vérifiée de nos jours.