



NovaQ₁₀[®]

Les nanotechnologies, nouveau pan de la médecine

Dossier réalisé en collaboration avec Emmanuel Garcion, unité de recherche UMR-S 1066/Université Angers, Unité micro et nanomédecines biomimétiques (MINT) - juin 2015

Les nanotechnologies et les nano-objets regroupent les techniques et les outils du monde de l'infiniment petit : le milliardième de millimètre. Travailler à une telle échelle offre des perspectives immenses dans de nombreux domaines : informatique, cosmétique, énergie... En santé, les "nanos" devraient conduire à d'importants progrès dans les méthodes diagnostiques et les approches thérapeutiques. Un champ d'innovation dont, probablement, on aperçoit encore à peine le potentiel... mais aussi les risques éventuels.

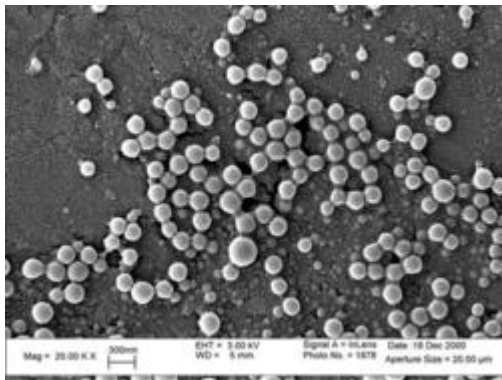
L'immense potentiel des nanotechnologies

Les nanotechnologies correspondent à l'ensemble des techniques et des outils qui permettent d'**étudier ou d'interagir avec les phénomènes particuliers qui existent au niveau nanométrique ou nanoscopique**. En effet, à cette échelle, les lois de la physique ne sont pas les mêmes qu'aux dimensions macroscopiques pour un composé identique : il apparaît des **propriétés nouvelles ou démultipliées, spécifiques**.

C'est petit comment un nanomètre ?

Un nanomètre (10^{-9} m, ou nm), du préfixe nano qui signifie *nain* en grec, correspond environ à la **distance entre deux atomes**. À titre de comparaison, une molécule d'eau mesure 0,1 nm, le diamètre de l'ADN est de 2 nm et celui d'un virus varie selon les espèces entre 30 et 200 nm.

Même si l'existence des nanotechnologies est encore récente, ce monde infinitésimal fait déjà partie de notre quotidien. Ainsi, certains **cosmétiques**, notamment des crèmes solaires, contiennent des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO_2) : ces particules ultra-fines leur confèrent une texture plus "fluide" et agréable. Les nanomatériaux – qui par définition sont des matériaux contenant au moins 50% de nanoparticules – sont aussi largement utilisés, à l'image des **nanotubes de carbone** exploités dans les domaines de l'électronique, du textile ou de la construction. Il s'agit de feuillets de graphène (arrangement d'atomes de carbone dérivé du graphite) enroulés en un tube d'un diamètre interne de l'ordre du nanomètre. Cet arrangement offre aux nanotubes des propriétés étonnantes : ils seraient cent fois plus résistants et six fois plus légers que l'acier, et 70 fois plus conducteurs que le silicium.



© Inserm, F. Garnier, C. Chauvierre

Nanoparticules biodégradables pour la visualisation des plaques d'athérome. Laboratoire MSSMat Ecole Centrale Paris, Inserm U698.

La santé et la médecine n'échappent pas à cette dynamique : la biologie humaine, régie par des phénomènes moléculaires, est un des domaines d'application les plus prometteurs des nanotechnologies. Elles permettent en effet de structurer des assemblages moléculaires destinés à **interagir, traiter ou reconstituer un tissu ou un organe particulier dans le corps humain**. Ces outils permettent aussi de **miniaturiser des dispositifs** qui seront des aides sans précédents pour le diagnostic *in* ou *ex vivo*.

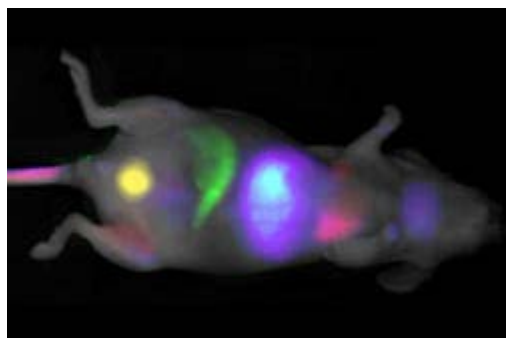
Améliorer les outils diagnostiques actuels

Prévention, diagnostic précoce, suivi thérapeutique... les perspectives des nanotechnologies sont nombreuses dans le domaine du diagnostic.

Dans le domaine de l'imagerie médicale

De nombreuses [techniques d'imagerie \(radiographie, IRM, scintigraphie...\)](#) reposent sur le suivi de l'évolution de produits de contraste injectés dans l'organisme. Les nanoparticules représentent une alternative intéressante aux agents actuellement utilisés (fluorures organiques ou isotopes radioactifs), car elles pourraient **améliorer la résolution et la spécificité des images obtenues**, tout en étant **mieux tolérées par l'organisme**.

Aujourd'hui, leurs propriétés sont déjà exploitées dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui peut mettre en œuvre des **nanoparticules d'oxyde de fer** pour certaines applications. Les recherches se poursuivent afin d'étoffer le panel des agents disponibles et des techniques d'imagerie éligibles à ces agents.



© Inserm, JL. Coll

Imagerie multispectrale en 2D-
"Fluorescence Reflectance Imaging"
de la biodistribution de
nanoparticules.

D'autres perspectives se dessinent également dans le domaine de l'**imagerie fonctionnelle**, grâce à laquelle il est possible d'étudier de façon dynamique le fonctionnement d'un tissu normal ou pathologique. Pour exemple, des **nanoparticules photolumineuses** comportant des protéines qui reconnaissent spécifiquement certaines cellules sont développées : leur photoluminescence s'active lorsqu'elles se lient à leur cible, rendant possible leur observation par imagerie médicale. Dans un avenir plus lointain, un composé thérapeutique pourrait y être adjoint, afin de coupler en une seule action ciblage et traitement : c'est ce qu'on appelle la **théragnostique**.

Dans le domaine des analyses biologiques

Dans toute maladie, de nombreux phénomènes biologiques se produisent à l'échelle moléculaire, et les symptômes n'en sont que la résultante tardive, identifiable à l'échelle macroscopique. Développer un appareil de mesure ou d'analyse ayant la capacité d'étudier directement les phénomènes à l'échelle nanométrique pourrait aider à **prévenir ou diagnostiquer précocement** certaines maladies. Cette idée fait son chemin depuis quelques décennies et l'analyse médicale est en train de connaître une révolution "de taille" avec la mise au point de **biopuces** dont certaines constituent de véritables **laboratoires de poches**. Il est en effet aujourd'hui possible de miniaturiser les outils d'analyse à l'extrême :

- Les **puces à ADN** et les **microarrays** permettent d'analyser le niveau d'expression des gènes d'un échantillon biologique et de le comparer à celui observé dans un échantillon de référence (par exemple échantillon "pathologique" vs "normal"). Elles peuvent servir à **identifier la nature d'un microorganisme (virus, bactérie)**, ou à **repérer une anomalie génétique, prédisposant à une maladie**. En pratique, ces 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. Ces quelques centimètres carrés peuvent délivrer plusieurs dizaines de milliers de résultats en simultané.

- Les **lab-on-chip** forment l'autre pan de la nouvelle ère du diagnostic à l'échelle nanométrique. Grâce à la miniaturisation des dispositifs d'analyse chimique et à la percée de la microfluidique (qui cherche à contrôler le mouvement de fluides à l'échelle micro et nanométrique), on devrait prochainement disposer de microsystèmes d'analyse biologique qui rassemblent de quoi **réaliser de multiples analyses sur quelques centimètres carrés, à partir d'une simple goutte de sang ou de salive** : de véritables laboratoires de poche qui auraient la même sensibilité que les appareils de mesures actuels.

- Des techniques d'**analyse sur plaques** sont aussi en développement pour **faciliter le diagnostic de certaines maladies** à partir d'un échantillon biologique : des tests ultrasensibles pourraient ainsi repérer la présence de cellules cancéreuses, même rares, ou celle d'une maladie comme le diabète de type I à un stade très précoce. Ces tests se fondent sur l'**utilisation d'anticorps spécifiques** qui, en présence de leur cible, provoquent une infime variation de courant électrique ou de masse mesurée par des microdétecteurs.

© Inserm, Virtuel,Universcience

De la magic-bullet aux nanomédicaments

Au début du XXe siècle, le scientifique allemand Paul Ehrlich théorisait l'idée de la "magic bullet" : **une "balle magique" qui serait spécifiquement dirigée et active contre les agents infectieux au sein de l'organisme**. Ce concept est aujourd'hui une réalité grâce à la vectorisation des médicaments permise par les nanotechnologies.

L'utilisation de **nanovecteurs particuliers** offre aujourd'hui des réponses aux difficultés rencontrées par la thérapie 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 **adresser spécifiquement ce médicament 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 l'empêchaient jusqu'à présent d'être administrable tel quel. Porté par le nanovecteur, le principe actif est en outre **protégé d'une dégradation biologique** avant d'atteindre son tissu cible. Il peut enfin être **"déclenché" ou libéré de façon progressive** dans le temps : pour cela, on l'associe à un nanocomposé activable sous l'influence d'un signal (laser, rayons X ...).

Les nanomédicaments pourraient donc **améliorer la balance bénéfice-risque de médicaments** en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité.

© Inserm 2010

François Berger, Université Joseph Fourier,
CHU de Grenoble, responsable d'une équipe de
recherche au sein de l'Institut des
Neurosciences, Unité Inserm 836, Grenoble

Des essais sont aussi conduits pour **vectoriser des micro-ARN**, c'est-à-dire de petites séquences de nucléotides qui peuvent réguler l'expression de gènes spécifiques. Autre enjeu : réussir à **cibler le tissu cérébral**, en franchissant la barrière hémato-encéphalique. Si cette dernière est indispensable à la protection du système nerveux central, elle constitue un frein au traitement de pathologies localisées dans la boîte crânienne. Avec l'évolution des outils neurochirurgicaux, l'application de nouvelles nanomédecines dans le traitement de cancers cérébraux représente un axe de recherche prometteur. C'est notamment le cas des **radiopharmaceutiques nanovectorisés**, utilisés de façon confinée, ciblée et contrôlée en parallèle de la radiothérapie externe conventionnelle.

S'il existe d'ores et déjà plusieurs médicaments nanovectorisés, utilisés dans le traitement du cancer, les perspectives sont plus larges et visent d'autres domaines thérapeutiques. Pour être concrétisées, beaucoup de ces pistes demandent le développement de nouveaux vecteurs, aux propriétés spécifiques.

Réparer ou remplacer des tissus

Qu'ils soient osseux, cutané, nerveux, cardiaque... chaque tissu de l'organisme peut être lésé suite à une maladie ou un traumatisme. Ils peuvent aussi être anormaux ou dysfonctionner du fait d'une anomalie génétique ou constitutionnelle. Dans tous les cas, l'idée de pouvoir les réparer ou les remplacer par un tissu sain, normal ou fonctionnel est la perspective prometteuse de la médecine régénérative. Dans ce contexte, les **nanobiomatériaux** sont particulièrement intéressants. Ces matériaux biocompatibles peuvent en effet être structurés afin d'avoir une surface mimant celle du tissu physiologique. Ils peuvent aussi constituer une trame bi ou tridimensionnelle qui sera ensuite colonisée par les cellules : cellules souches *ex vivo* ou cellules du tissu cible *in vivo*. Dans certains cas, ces nanobiomatériaux peuvent aussi comporter un agent thérapeutique qui pourra être délivré localement.

Ethique et risques

Manipuler et utiliser les nano-matériaux a un **impact sur le vivant et l'environnement**. A mesure que ce domaine s'étoffe et que les applications se multiplient, la société civile et les chercheurs posent la question des risques inhérents à ce nouveau domaine : **les maîtrise-t-on, les contrôle-t-on suffisamment ?** Il s'agit d'abord de risques de sécurité et de toxicité pour les êtres vivants et l'environnement. Mais il s'agit aussi de bouleversements sociétaux : **l'usage de nanomédicaments et de nanotechnologies risque-t-il de nous orienter vers l'ère de l'homme augmenté**, et par conséquent de bouleverser la notion même de l'humanité ? C'est la raison pour laquelle certaines institutions publiques nationales ou internationales, préconisent, outre l'évaluation de la sûreté des produits nanomédicaux, de définir une éthique et une réglementation stricte autour de ces produits, si possible à l'échelle internationale.