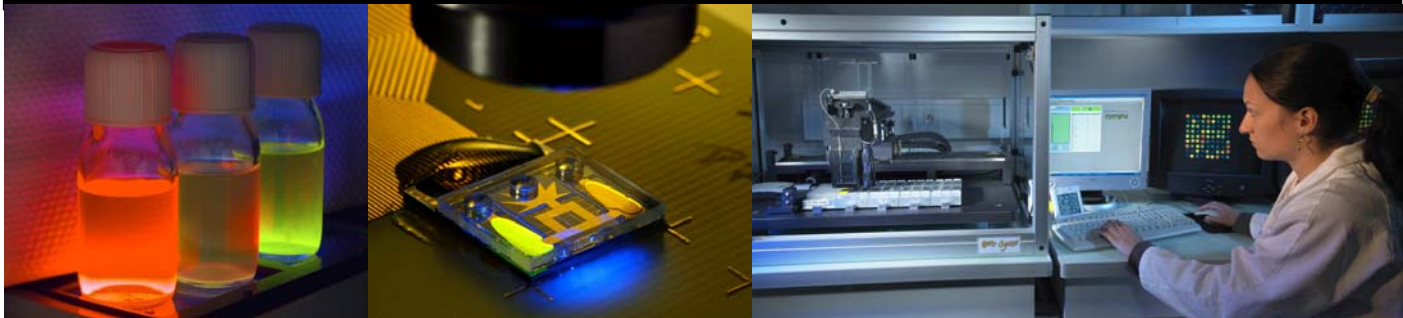


DOSSIER DE PRESSE



Nanobiotechnologies – Nanomédecine : Quels espoirs, quelles limites ?

12 juin 2007

CONTACTS PRESSE : CEA / Service Information-Média

Delphine Nicolas Tél. : 01 64 50 14 88 - delphine.nicolas@cea.fr

Marie Vandermersch Tél. : 01 64 50 27 53 - marie.vandermersch@cea.fr

CEA Saclay / Siège
Direction de la Communication
Service Information-Média
91191 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : (33) 01 64 50 20 11
Fax : (33) 01 64 50 28 92
www.cea.fr/presse

Sommaire

Nanobiotechnologies – Nanomédecine : quels espoirs, quelles limites ?

3	Introduction
4	Les nanotechnologies au service de la santé au CEA
4	Des outils d'analyse, de diagnostic et de traitement plus performants
12	Des collaborations vitales
13	Clinatec® ou le transfert de l'innovation au patient
16	Nano2Life, le premier réseau d'excellence européen en nanobiotechnologie
18	NanoBio, le pôle technologique grenoblois pour la Biologie et la Santé
18	Une mise en réseau des acteurs grenoblois
18	Un projet d'infrastructures multi sites
19	Annexes
20	Le CEA, un acteur majeur de la recherche en nanosciences et nanotechnologies
20	Nanosciences et nanotechnologies au CEA
22	La multidisciplinarité au service de l'innovation
22	Le CEA dans le débat
24	Les actions du CEA face aux risques potentiels des nanotechnologies
24	Le CEA est amené à protéger son personnel
25	Le CEA est appelé à éclairer les questions relatives à la toxicité des nanoparticules
25	Le CEA développe des procédés industriels destinés à réduire les risques de contact avec des nanoparticules

← Illustrations page précédente

Nanocristaux de CdSe (Cadmium / Selenium) de tailles différentes sous lumière UV
© Artechnique/CEA

Labopuce développé autour du concept de microfluidique en goutte en cours de test. Génération de deux gouttes, dont une fluorescente, qui se déplacent et se mélangent.
© CEA

Robot de dépôt d'échantillons d'ADN sur lamelles de verre pour la réalisation de biopuces
© Artechnique/CEA

Introduction

Les applications médicales des nanotechnologies s'avèrent très prometteuses du fait de la possibilité offerte, par la miniaturisation, d'interagir de façon ciblée avec les entités biologiques telles que tissus, cellules, voire molécules. Une discipline nouvelle a donc vu le jour, la nanomédecine, qui utilise les micro- et nanotechnologies dans un but médical avec des applications telles que la vectorisation des médicaments, l'exploration plus intime et moins traumatisante des patients, le diagnostic plus précoce des maladies pour aboutir, à terme, à une médecine plus préventive et plus personnalisée, c'est-à-dire prenant en compte les spécificités biologiques de chaque organisme.

Au-delà du cadre de la nanomédecine, les nanobiotechnologies intéressent, plus largement, tout le secteur de l'environnement, des sciences de la vie et de la santé et constituent un important enjeu économique pour la France et l'Europe du fait de leurs multiples applications. Mais lorsqu'elles se concentrent sur le Vivant, ces technologies se développent dans un cadre particulier, notamment sur les plans réglementaire, éthique ou sociétal.

En ayant initié, en 2003, le projet grenoblois NanoBio, en coordonnant le programme européen Nano2Life depuis 2004, et en lançant tout récemment une structure nouvelle de recherche au service de l'innovation en nanomédecine, Clinatéc®, le CEA s'affirme comme un acteur majeur et responsable de la recherche européenne en nanobiotechnologies.

Ce dossier présente les principaux programmes de recherche du CEA dans le domaine des nanobiotechnologies : imagerie moléculaire in vivo utilisant des marqueurs de taille nanométrique, développement de nouveaux outils miniaturisés pour le diagnostic et la recherche de nouveaux traitements, implants pour la stimulation du cerveau pour la thérapie des maladies neurodégénératives... Il aborde également la manière dont le CEA étudie les risques potentiels des nanotechnologies et participe à la réflexion de la société sur leurs implications éthiques.

Intervenants :

- Jean Chabbal - directeur du Département des Technologies pour la Biologie et la Santé (CEA-Léti);
- François Berger, responsable de l'Unité Inserm « Neurosciences pré-cliniques » ;
- Patrick Boisseau, coordinateur du réseau d'excellence européen Nano2Life (CEA-Léti) ;
- Renzo Tomellini, Chef de l'Unité « nanosciences et technologies convergentes » et animateur du programme transversal « nanotechnologies » à la Commission européenne.

Les nanotechnologies au service de la santé au CEA

Les Technologies de l'Information et de la Santé (TIS) constituent, avec l'énergie et la défense / sécurité, l'un des trois axes majeurs de la recherche au CEA. Deux pôles du CEA collaborent au développement des technologies pour la santé : la Direction des Sciences du Vivant et la Direction de la Recherche Technologique. Au sein de cette dernière, le Léti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information), situé au cœur du Pôle d'innovation Minatec®, à Grenoble, est le laboratoire où est concentré le plus fort investissement en micro et nanotechnologies.

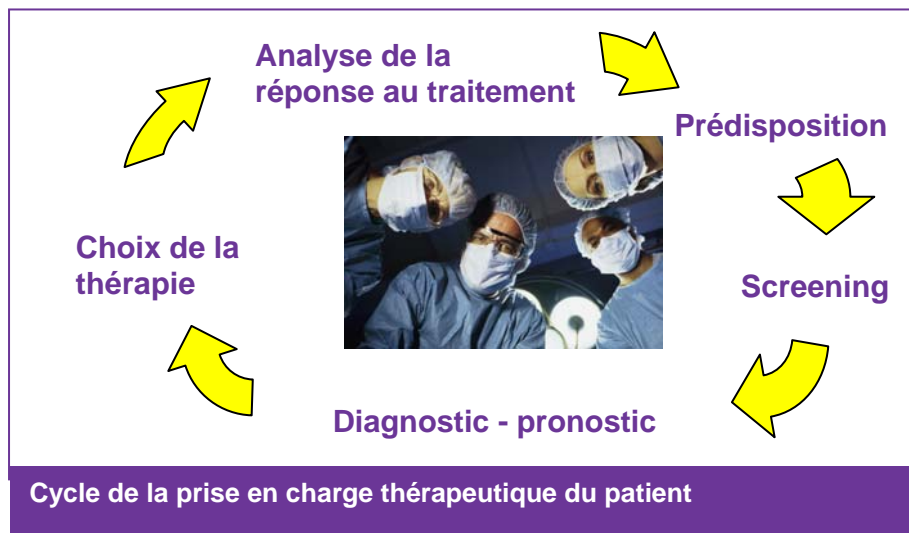
Un portefeuille de brevets important

Les nanobiotechnologies nécessitent une très forte innovation dans un environnement de recherche et industriel très concurrentiel. Pour conforter son attractivité auprès des industriels, le CEA a une politique active de protection de sa propriété intellectuelle.

Le portefeuille des brevets en nanobiotechnologies développés par le CEA comporte aujourd'hui 118 brevets prioritaires, dont 112 sont délivrés ou publiés. 71 ont fait l'objet d'une délivrance au moins en France et 38 font l'objet d'un accord de licence.

Des outils d'analyse, de diagnostic et de traitement plus performants

Les avancées des nanotechnologies peuvent être très utiles à toutes les étapes de la prise en charge du patient : identification de la maladie, localisation, choix des traitements et suivi des effets de la thérapie sur la maladie et sur le patient.



Le suivi de la réponse du patient à un traitement devrait également être amélioré et permettre d'ajuster celui-ci, ouvrant la voie à une médecine personnalisée.

Le CEA développe, en partenariat avec différents acteurs européens de la recherche et de l'industrie, des systèmes miniaturisés permettant d'améliorer le diagnostic *in vitro*¹, le diagnostic *in vivo* (en particulier l'imagerie moléculaire), et la délivrance ciblée des médicaments. Il développe également des dispositifs médicaux implantables ou « périphériques » qui permettront demain d'apporter de nouvelles solutions pour le traitement par exemple de maladies neurodégénératives (maladies de Parkinson) et de l'épilepsie.

Le diagnostic *in vitro*

Les applications prometteuses pour le diagnostic *in vitro* issues des développements en cours des nanotechnologies sont nombreuses. Elles permettent :

- d'effectuer des analyses biomédicales sur des échantillons biologiques dits « précieux » et rares tels que les cellules fœtales ou les cellules du cordon ombilical, tout en étant moins invasif ;
- d'analyser des biopsies² de très petite taille ;
- d'obtenir une analyse dite « multiplexée », où plusieurs paramètres sont mesurés simultanément sur le même échantillon, économisant ainsi ces prélèvements ;
- d'analyser et manipuler à grande échelle des cellules individualisées et vivantes ;
- d'avoir une information plus rapide et adapter le traitement en conséquence.

L'automatisation de ces nouvelles technologies peut permettre à du personnel non spécialisé dans les techniques analytiques tels que les médecins généralistes, ou les infirmières, d'utiliser ces kits lors d'une consultation ou au chevet du patient.

À l'heure actuelle, l'éventail des analyses miniaturisées couvre les domaines de la biologie moléculaire, structurale et cellulaire.

Différentes techniques ou dispositifs répondent à l'adage *smaller, faster, cheaper* (plus petit, plus rapide, moins cher) :

1) Les biopuces ou microarrays

Les microarrays sont des puces comportant des molécules biologiques servant à analyser des échantillons cellulaires (présence d'un gène ou d'une protéine spécifique, analyse des propriétés physico-chimiques, etc).

Ils sont constitués de milliers de spots de molécules biologiques (ADN ou protéines) arrangées en matrice sur une lame de verre ou de silicium dans un ordre prédéterminé.

¹ *In vitro* (en latin : « dans le verre ») signifie un test en tube, ou, plus généralement, en dehors de l'organisme vivant ou de la cellule. À côté de *in vitro* on rencontre également *in vivo* et *in silico* : respectivement au sein d'un organisme, ou par voie informatique.

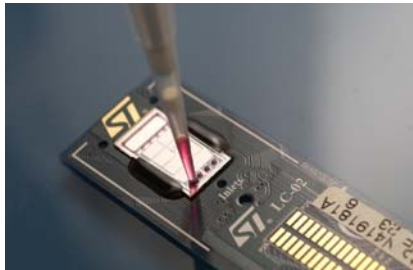
² Une biopsie est un examen médical qui consiste à prélever une portion de tissu d'un organe, afin de pouvoir l'étudier (en histologie ou en biochimie le plus souvent).

Les *microarrays* servent essentiellement à mesurer le niveau d'expression de centaines, voire de milliers de gènes. Ces *microarrays* sont une représentation, ou un profil, des gènes actifs ou inactifs à un moment donné dans un type cellulaire particulier. Ces systèmes permettent également de détecter les variations génétiques d'un individu à l'autre. Ces approches sont susceptibles d'être utilisées dans de nombreuses situations pathologiques.

Dans le cas d'infections, elles donnent les moyens d'identifier rapidement l'agent responsable, bactérie ou virus, de le typer génétiquement et de choisir le traitement le plus efficace.

In Check : un labopuce pour diagnostiquer les maladies infectieuses telles que la grippe aviaire

Le CEA-Léti a développé avec la société ST Microelectronics la plate-forme In-Check, qui permet de détecter le virus **H5N1** de la grippe aviaire. Ce micro laboratoire est capable de réaliser un test génétique complet incluant l'extraction d'ADN, l'amplification des gènes par PCR³, suivi d'une hybridation⁴ sur une puce à ADN. Une analyse qui nécessitait auparavant plusieurs jours. Un gain de temps précieux pour prévenir le développement d'une pandémie.



© P. Stroppa / CEA

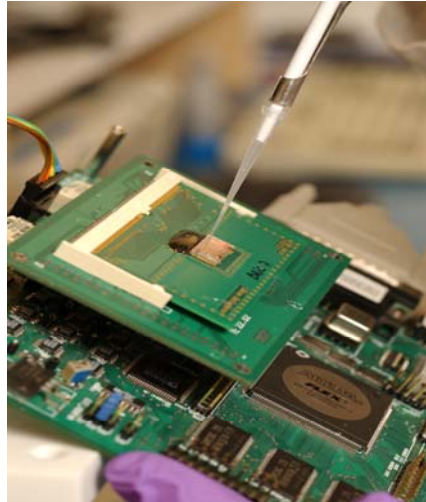
Pour le cancer, il sera possible de rechercher les facteurs génétiques liés à un risque important d'apparition de la maladie. Cela permettra d'adapter le traitement en prenant en compte à la fois les spécificités de la tumeur et de l'individu en termes de chimiorésistance ou de radiosusceptibilité...

Les *microarrays* sont également utilisés pour identifier et quantifier les protéines présentes dans un échantillon, en remplaçant l'ADN des puces décrites ci-dessus par une matrice de protéines capable de s'attacher spécifiquement à une autre protéine. Ainsi, il est possible de remonter directement à la composition protéique d'un mélange complexe.

³ La réaction en chaîne par polymérase (PCR en anglais pour Polymerase Chain Reaction), est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier énormément le nombre de copies d'une séquence spécifique d'ADN (l'Amplicon), même si la quantité initiale est très faible (jusqu'à une copie).

⁴ L'hybridation de l'ADN est une technique de génie génétique. C'est une technique particulière d'hybridation moléculaire qui permet de déterminer la ressemblance entre les séquences de deux brins d'ADN que l'on veut comparer. Dans le cas présent, pour analyser la présence d'ADN spécifique du virus de la grippe aviaire dans un échantillon cellulaire, on hybride l'ADN de cet échantillon à la puce qui contient la séquence de l'ADN du virus H5N1. On mesure ensuite les ressemblances pour déterminer si on est en présence ou non du virus H5N1.

Dans cette course à la miniaturisation et à l'intégration, les cellules trouvent aussi leur place, et aujourd'hui, de nombreux développements visent à créer des microsystèmes d'analyse interfacés avec le vivant. Ces *cell-on-chips* permettront des analyses phénotypiques, électriques et optiques, à la fois à grande échelle et au niveau de la cellule unique.



Puce Medics® pour la manipulation et le tri de cellules
© P. Chagnon / BSIP - CEA

Un exemple de puce à cellules développée au CEA

Tox Drop : une puce à cellules pour étudier l'effet de substances toxiques ou pathogènes

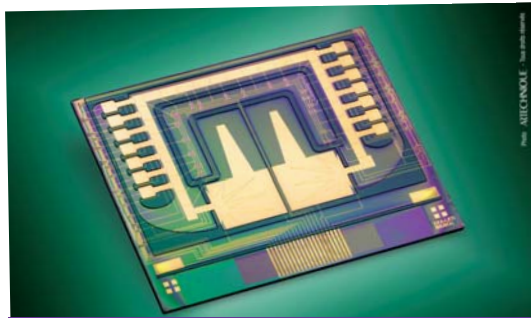
Le CEA a coordonné le projet européen ToxDrop destiné à mettre au point un réacteur mesurant sur des gouttes contenant une centaine de cellules vivantes, l'effet de substances toxiques ou pathogènes. Ce réacteur va être également utilisé pour tester l'impact de nanoparticules sur le cycle de vie cellulaire.

2) La microfluidique

La microfluidique est une technique qui vise à maîtriser le transport et la manipulation de nanolitres de fluides dans des canaux miniaturisés ou des gouttes.

L'intégration dans un laboratoire sur puce des opérations successives d'un protocole complexe d'analyse biologique, mettant en jeu des petits volumes d'échantillons et de réactifs devant circuler dans des canaux de taille micrométrique, est indissociable de la microfluidique, qui propose des solutions pour déplacer, fractionner, mélanger ou séparer ces liquides. La difficulté réside dans le changement de comportement des fluides à ces échelles, qui nécessite des recherches approfondies notamment en modélisation avant de concevoir un microsystème.

La microfluidique permet d'intégrer, dans un seul dispositif, plusieurs opérations successives d'un protocole complexe d'analyse. Cette intégration passe notamment par la maîtrise du mouvement, de la distribution, éventuellement du stockage des réactifs et de l'échantillon, ainsi que des conditions physiques des réactions chimiques, en particulier la température, au sein du dispositif.



Composant microfluidique permettant la réalisation de protocoles biologiques complexes
© Artechnique / CEA

3) Les laboratoires sur puce

A l'intersection des *microarrays* et de la *microfluidique*, les *laboratoires sur puce* ou *labopuces* sont des systèmes intégrant toutes les étapes d'une analyse biologique, du traitement de l'échantillon au rendu du résultat. Les *labopuces* sont promis à un fort développement aussi bien dans le domaine médical que dans le suivi environnemental. Ces dispositifs rassemblent à la fois des composants microélectroniques, optiques et logiciels et sont fabriqués avec des techniques parfois issues de la microélectronique, qui permettent une production massive et à bas coût, conditions essentielles pour leur adoption par le marché de la santé.

Aujourd'hui, le *labopuce* est le concept ultime d'outils d'analyse miniaturisés que les chercheurs du CEA visent à développer.

Loccandia : un outil de détection du cancer du pancréas

Le CEA/Léti développe, en partenariat avec d'autres équipes européennes de recherche, le projet Loccandia, laboratoire sur puce pour le diagnostic du cancer du pancréas.

À partir de prélèvements sanguins, l'objectif est d'analyser la présence de marqueurs tumoraux spécifiques du cancer du pancréas au moyen de puces rassemblant toutes les étapes d'un protocole de diagnostic allant de la préparation de l'échantillon à l'analyse.

Le diagnostic *in vivo* au moyen de l'imagerie moléculaire

Le cancer est une maladie liée à la modification d'un petit nombre de gènes spécifiques, sur les dizaines de milliers présents chez l'homme. L'altération de cinq gènes suffit à induire la prolifération anarchique des cellules à l'origine de l'apparition des tumeurs puis des métastases. L'imagerie moléculaire est précisément capable de mettre en évidence la sur-expression ou la sous-expression de ces gènes perturbateurs (protéines résultantes) au sein même de l'organe atteint.

La synthèse de biomarqueurs capables de cibler et de s'attacher à des molécules et de rendre ainsi détectables des processus moléculaires au sein de la cellule ont permis l'essor récent de l'imagerie moléculaire. Les progrès de l'instrumentation et des méthodes de reconstruction d'image permettent à

présent de détecter des molécules fluorescentes au sein des tissus *in vivo*. La faible pénétration de la fluorescence restreint aujourd'hui son utilisation aux petits animaux – souris- mais des travaux en cours visent une application à l'homme, notamment pour la détection des tumeurs dans le cancer de la prostate et du colon.

L'imagerie moléculaire préclinique permet d'observer les molécules biologiques chez le petit animal, et de répéter les observations sur plusieurs mois, sans avoir à le sacrifier pour le développement des nouveaux médicaments : biodistribution, thérapie génique, étude pharmacodynamique.

L'imagerie moléculaire, en particulier l'imagerie optique de fluorescence, permettra la détection précoce et de plus en plus précise des tumeurs ainsi que le guidage des biopsies et de certains gestes chirurgicaux.

Le stade suivant consiste à délivrer sur ce site ou sur cette tumeur le médicament qui traitera cette pathologie. On combinerait ainsi le diagnostic et la thérapie.



Un système complet de tomographie optique en 3D

Le CEA figure parmi les organismes les plus avancés pour la mise au point de systèmes combinés d'imagerie en 3 dimensions et de nanoparticules fluorescentes.

En février 2007, le CEA/Léti a livré à un institut de recherche sur le cancer, l'IAB (Institut Albert Bonniot – UJF/INSERM-U823 – Grenoble), ainsi qu'à l'Equipe d'Imagerie de l'Expression des Gènes du CEA-DSV-SHFJ – Orsay, et à l'IMF (Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle – Bordeaux), un tomographe optique⁵ pour effectuer des mesures de l'évolution des tumeurs profondes en fluorescence *in vivo* sur le petit animal. Cet appareil permet de suivre en temps réel la distribution de médicaments marqués en fluorescence et guidés par des nanoparticules vers l'organe cible.

Ce tomographe est constitué d'un laser rouge qui éclaire la souris ponctuellement et d'une caméra qui mesure le signal de fluorescence émis par les marqueurs. Lors d'un scanning, le laser rouge éclaire la souris en plusieurs points successifs. La pile d'images de fluorescence résultante permet de remonter, après reconstruction, à la cartographie 3D de la fluorescence dans l'animal.

La vectorisation des médicaments

L'envoi ciblé de molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur pour le traitement des maladies humaines, notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Il permet de limiter les effets secondaires sur des organes non ciblés et de réduire la dose au juste niveau nécessaire grâce à un effet de concentration locale.

Les molécules thérapeutiques aujourd'hui utilisées présentent des caractéristiques physico-chimiques peu favorables au passage des barrières biologiques qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. D'autres molécules actives se heurtent aussi à des barrières enzymatiques entraînant leur dégradation et métabolisation rapides. L'obtention d'une efficacité thérapeutique au niveau de l'organe ciblé par le médicament ne peut donc se faire qu'au détriment d'une importante déperdition de médicament vers d'autres tissus ou cellules, ce qui occasionne des effets toxiques importants et parfois rédhibitoires.

Les nanotechnologies permettront d'améliorer la vectorisation de ces médicaments en développant des « nano-transporteurs », capables de franchir les barrières biologiques, et de transporter, en les encapsulant, les molécules thérapeutiques jusqu'à leur cible. Diverses nanoparticules, organiques ou non, peuvent jouer ce rôle. De tels systèmes ont déjà été développés et certains sont même homologués par la Food and Drug Administration aux USA.

⁵ La tomographie est une technique qui consiste à reconstruire le volume d'un objet (le corps humain dans le cas de l'imagerie médicale), à partir d'une série de mesures déportées à l'extérieur de l'objet. Ces mesures peuvent être effectuées à la surface même ou à une certaine distance. Le résultat est une reconstruction de certaines propriétés de l'intérieur de l'objet, selon le type d'information que fournissent les capteurs (capture d'une particule, pression acoustique, atténuation d'un faisceau lumineux, différence de vitesse ou de polarisation d'ondes sismique...).

S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques et sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères par exemple), la recherche galénique⁶ a permis d'imaginer des systèmes d'administration capables d'une part, de protéger la molécule active de la dégradation et, d'autre part, d'en contrôler la libération dans le temps et dans l'espace.

Des nano-gouttes d'huile développées au CEA pour transporter les médicaments

Dans le cadre d'une collaboration avec le CNRS – unité dirigée par le Pr Bibette-, le CEA-Léti développe des nanoémulsions pour des applications dans le domaine de la vectorisation des médicaments. Les nanoémulsions, élaborées à partir d'excipients issus de l'industrie pharmaceutique, sont formées de gouttelettes d'huile de même taille en solution. Le cœur de ces nanoémulsions peut contenir des substances actives. Non toxiques, ces nanoémulsions « biocompatibles » traversent les barrières biologiques pour atteindre la tumeur à traiter. L'interface eau/huile peut également être modifiée pour augmenter la reconnaissance spécifique avec la tumeur.

⁶ Une forme galénique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les molécules thérapeutiques pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc...

Des collaborations vitales

Le CEA-Léti développe des technologies mais ne peut le faire qu'avec des collaborations ou des partenariats solides. Ces coopérations peuvent être sur de la recherche amont, avec le milieu académique comme le CNRS, l'INSERM ou les universités, soit en aval avec des partenaires médicaux et/ou industriels. Ces collaborations sont françaises, mais aussi européennes voire hors Europe (Etats-Unis, Japon).

Le CEA-Léti travaille notamment en collaboration avec les industriels tels que Trixell, Philips Medical, Siemens Medical, Thales, ST Microelectronics, Biomerieux, Yamatake...et des partenaires académiques européens (organismes de recherche, universités...), comme, à Grenoble, avec l'Université Joseph Fourier, l'INPG, l'UJF et le CNRS⁷.

La recherche sur les nanobiotechnologies menée par le CEA-Léti se situe entre la recherche fondamentale et la R&D menée par les industriels comme les laboratoires pharmaceutiques. Son rôle consiste à transformer les idées issues de la recherche fondamentale en brevets puis en preuves de concepts et en prototypes.

Une recherche très encadrée

Comme les médicaments, les nouveaux dispositifs développés par les nanobiotechnologies seront testés de manière rigoureuse avant de pouvoir prétendre à une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Après une première phase de développement « sur la paillasse », le candidat médicament (ou le dispositif) est testé chez l'animal : c'est la recherche « préclinique ». Puis viennent les essais sur l'homme, dits « cliniques », qui se déroulent en trois phases. Phase I : test de non-toxicité chez des volontaires sains. Phase II : détermination de la dose thérapeutique et preuve d'efficacité chez quelques volontaires malades. Phase III : essais à grande échelle (jusqu'à 3000 participants) sur des volontaires malades. À chaque étape, l'immense majorité des candidats médicaments est éliminée. Les instances réglementaires (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et Agence européenne du médicament) accordent ensuite (ou non) l'autorisation de mise sur le marché. C'est un processus long et très sélectif.

⁷ Par exemple la collaboration intitulée Particules Interfaces Microfluidiques (PMI) concentrée sur les recherches en microfluidique avec l'INPG, l'UJF et le CNRS.

Clinatec® ou le transfert de l'innovation au patient

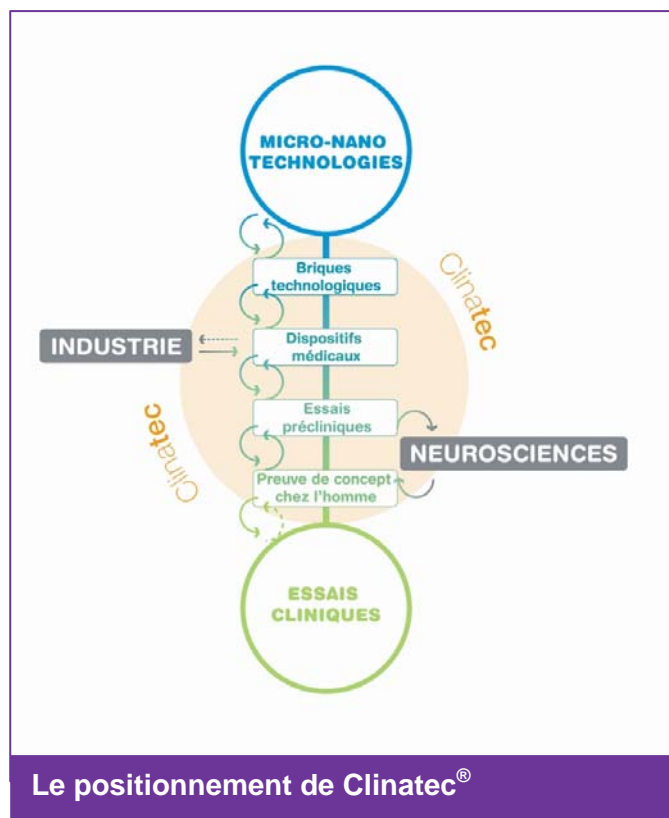
Les maladies neurologiques affectent une proportion croissante de la population et conduisent souvent à des invalidités sévères. Les progrès en matière de diagnostic précoce et de thérapeutique des dernières années ont fait appel à des techniques issues de domaines très variés et sont freinées par des obstacles technologiques. Aujourd'hui, les micro-nanotechnologies constituent un axe de recherche des plus prometteurs et doivent être mises au service de l'innovation thérapeutique de façon efficace et maîtrisée. C'est ainsi que les handicaps d'origine cérébrale font l'objet d'une approche révolutionnaire, notamment à l'aide des neuroprothèses à commande cérébrale.

À l'initiative du Professeur Alim-Louis Benabid, le CEA a lancé, en 2006, le projet Clinatec®, dédié aux applications thérapeutiques des technologies du Pôle Minatec®. Ce centre de recherche est le fruit de l'expertise du CEA-Léti dans le domaine des micro-nanotechnologies et des collaborations fructueuses établies depuis plusieurs années avec des équipes de biologistes et de médecins.

Dans cette perspective, la mission de Clinatec® est d'apporter les preuves de concept des dispositifs implantables chez l'homme dans un environnement parfaitement adapté aux spécificités médicales et technologiques. Clinatec® s'appuie, pour cela, sur les recherches menées en neurosciences, en micro et nanotechnologies et en collaboration étroite avec l'industrie pour une mise en application rapide.

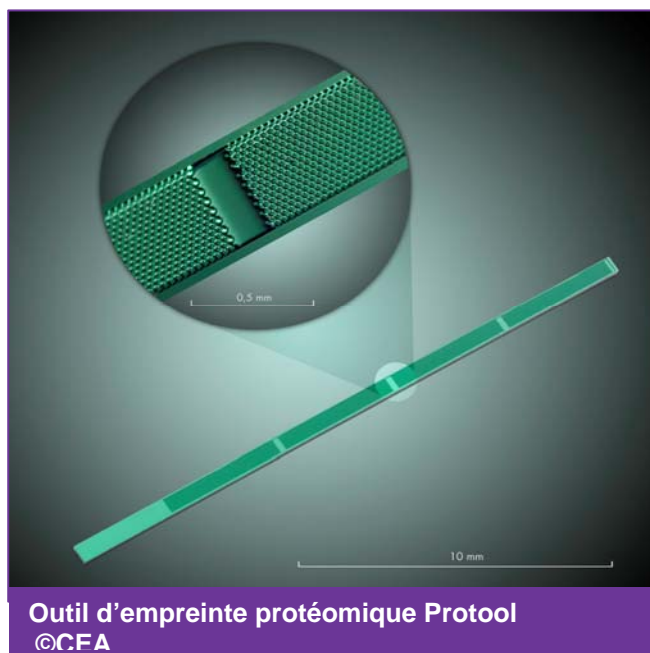
Clinatec® rassemble, sur un lieu unique, des équipes pluridisciplinaires favorisant l'émergence et la mise en œuvre de nouvelles solutions pour les maladies et le handicap. Ces équipes sont composées :

- de cliniciens et chercheurs en neurosciences ;
- d'experts en micro-nanotechnologies et systèmes du Pôle Minatec ;
- d'experts en Sciences de la Vie du CEA.



Les projets en cours (avec l'Inserm U836)

- **Protool** (diagnostic moléculaire) : l'objectif est de réaliser une cartographie axiale de l'expression des protéines du tissu tumoral et du tissu sain grâce à un outil minimalement invasif. Ce projet est soutenu par le canceropôle Rhône-Alpes et l'Inca.



- **Smart-In-Vivo** (thérapie) : un dispositif implantable permettant la stimulation cérébrale profonde en volume améliorera le traitement de la maladie de Parkinson, des dystonies⁸ et de l'épilepsie et diminuera le temps d'intervention chirurgicale.
- **Délivrance In Vivo** (thérapie) : l'objectif est de permettre une meilleure diffusion de médicaments ou de molécules biologiques d'intérêt sous champ électrique pour leur permettre de pénétrer à l'intérieur des cellules, grâce à un outil minimalement invasif.
- **Suppléance et interface cerveau/machine** : les déficits neurologiques moteurs (posttraumatiques ou infirmes moteurs cérébraux) ou sensoriels (vision, audition) peuvent être compensés par des neuroprothèses. Celles-ci nécessitent l'acquisition des signaux neuronaux à l'aide de microélectrodes biocompatibles et le traitement des informations grâce à des dispositifs électroniques miniaturisés pour commander les neuroprothèses :
 - **NEUROLINK** : l'objectif est de développer des réseaux de micro-électrodes souples nanostructurées pour enregistrer des activités neuronales sur le cortex cérébral. Ce projet bénéficie d'un soutien de l'ANR-PNANO
 - **NEUROCOM**: en partenariat avec le LNR (Bordeaux), l'ESIEE, MEMSCAP et BIOLOGIC, le CEA-Léti développe un système

⁸ Les dystonies sont un groupe de maladies caractérisées par des troubles moteurs.

avec électronique intégrée pour enregistrer et stimuler des réseaux de neurones *in vitro* sur matrices de microélectrodes. Ce projet a bénéficié d'un soutien du Réseau des MicroNanoTechnologies (RMNT). Les applications sont d'abord *in vitro* pour la recherche en neurosciences, puis *in vivo* chez l'animal puis chez l'homme.



Toutes ces expérimentations se font dans le respect des normes et procédures médicales et les équipes de recherche travaillent en étroite collaboration avec les comités d'éthique experts (Inserm, CHU...) en la matière.

Nano2Life, le premier réseau d'excellence européen en nanobiotechnologie



Nano2Life est l'unique réseau d'excellence européen dédié aux nanobiotechnologies et reconnu par la Commission européenne dans le cadre du 6^{ème} programme cadre de recherche et développement (6^{ème} PCRD).

Son objectif est d'intégrer l'expertise européenne existante dans le domaine des nanobiotechnologies et de rendre l'Europe plus concurrentielle sur le plan de l'excellence scientifique et du transfert industriel, tout en prenant en compte la dimension éthique.

Créé en 2004, Nano2Life vise à réduire le morcellement des recherches européennes dans ce domaine en intégrant des équipes de 23 organismes de recherche implantés dans 12 pays : CEA, CNRS, Inserm, Institut Fraunhofer, Université de Münster (Allemagne), Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, Universités de Newcastle (Grande-Bretagne), de Lund (Suède)...

Plus de 400 chercheurs sont impliqués, ainsi que 20 sociétés privées, grands groupes ou start-ups (IBM, BASF, Apibio, Protéin Expert...).

Nano2Life doit préparer les fondements de l'Institut Européen des Nanobiotech, pour poursuivre l'effort remarquable de rapprochement et d'intégration entre les chercheurs, les disciplines et leurs organismes ou instituts. Un projet d'infrastructure européenne en nanobiotech, issu de Nano2Life, est en cours de préparation.

Les partenaires ont défini un programme commun d'activités qui comprend des actions telles que :

- la création du premier comité d'éthique européen qui analyse les aspects éthiques, juridiques et sociaux de l'utilisation des nanobiotechnologies ;
- le soutien à la mobilité des chercheurs entre instituts, et entre disciplines, pour des projets de recherche communs ou pour accéder aux équipements scientifiques coûteux ou rares ;
- la proposition d'actions de formation pluridisciplinaires aux jeunes

- chercheurs – école d’été, enseignement à distance, ateliers, tutorat -, ainsi que des formations continues techniques ;
- l’identification des barrières technologiques dans le domaine des nanobiotechnologies ;
 - l’installation d’un programme scientifique centré sur douze domaines de recherche stratégiques, considérés comme des secteurs clés du futur développement des nanobiotechnologies aboutissant à de nombreux projets de recherche conjoints à plusieurs partenaires – plus de 30 à ce jour- ;
 - l’accompagnement des industriels du secteur pour accéder à la technologie et participer aux projets de recherche ;
 - l’installation d’un réseau d’Excellence durable et intégré au sein de l’Union européenne.

Le centre CEA de Grenoble est le coordinateur du réseau Nano2Life. Ce choix s’explique par le fort engagement du CEA dans les micro et nanotechnologies appliquées à la biologie et la santé, concrétisé notamment par les pôles Minatec® et NanoBio.

La prise en compte des aspects sociétaux

Le réseau Nano2Life a mis en place en 2004 un comité d’éthique qui associe une douzaine de membres parmi lesquels des philosophes, des juristes, des ethnologues et des sociologues qui étudient les questions sociétales liées à l’usage des nanobiotechnologies.

Les questions soulevées, si elles ne sont pas toujours nouvelles ou directement liées aux nanobiotechnologies, sont nombreuses. Elles se posent par exemple dans le domaine du diagnostic précoce de certaines maladies : le droit du patient de connaître (ou de ne pas connaître) les maladies qui l’atteignent sera-t-il respecté ? Qui d’autre aura accès à ces informations ? Comment garantir qu’aucun usage discriminatoire ne sera fait à partir de ces informations ?

Autres préoccupations importantes, celles liées au développement de nouveaux implants (muscles artificiels, implants neuronaux, rétines artificielles, etc.) : sera-t-il possible de séparer les applications qui visent à réparer le corps humain de celles, plus contestables, qui permettraient d’« améliorer » ses performances ?

Pour aborder la réflexion sur les risques de dérives d’usage, le comité d’éthique se réfère notamment aux principes fondamentaux énoncés par le Groupe européen d’éthique des sciences et des nouvelles technologies⁹ : la non-instrumentalisation de l’individu, le respect de la vie privée, la non-discrimination, le consentement éclairé, l’équité et le principe de précaution.

Véritable organisme de conseil, le comité d’éthique de Nano2Life a pour mission de sensibiliser et de former les scientifiques du réseau aux questions éthiques et d’éclairer les responsables sur les conséquences de certains usages des nanobiotechnologies. Il s’est également donné pour objectif de proposer des réponses pour adapter les systèmes de régulation existants aux nouveaux enjeux de ces technologies. Les membres du comité d’éthique de Nano2Life sont également sollicités pour participer à des débats avec le public (Oxford, Paris, Münster).

⁹ http://ec.europa.eu/european_group_ethics/index_en.htm

NanoBio, le pôle technologique grenoblois pour la Biologie et la Santé

Initié en 2001 par le CEA Grenoble et l'Université Joseph Fourier, avec le soutien financier des collectivités locales, NanoBio est un pôle régional d'innovation dans le domaine des micro et nanotechnologies appliquées à la biologie et à la santé. Son objectif consiste à développer de nouveaux outils miniaturisés pour améliorer l'analyse, le diagnostic et la thérapie de nombreuses maladies, notamment le cancer mais aussi pour l'analyse bactérienne de l'eau, du lait, la traçabilité alimentaire, etc...

Les principaux projets développés au sein de nanobio sont en lien avec les Pôles de compétitivité Lyon Bio Pôle (infectiologie et virologie), Axelera (Chimie et Environnement) ainsi qu'avec le Cancéropôle CLARA et le 7^{ème} Programme Cadre de Recherche et Développement (7^{ème} PCRD) de l'Union européenne.

Une mise en réseau des acteurs grenoblois

Développé en étroite relation avec Minatec[®], le pôle d'excellence en micro et nanotechnologies, NanoBio couvre trois sites principaux :

- Le *polygone scientifique* regroupe à la fois les chercheurs en électronique du CEA-Léti, de Minatec[®] et des équipes de recherche fondamentale en physique et biologie communes à plusieurs organismes (CEA, UJF, Inserm, CNRS) ;
- Le *campus universitaire de Saint Martin d'Hères*, concentre de nombreuses équipes (CNRS, UJF) de recherche fondamentale en chimie et physique, à l'interface avec la biologie, et les activités de Recherche et Développement et de valorisation en chimie ;
- Le *campus santé de la Tronche* réunit des équipes mixtes UJF/CNRS/INSERM et du CHU dont le rôle consiste en particulier à faire remonter les besoins et à valider, au plus près des patients, les outils développés par les chercheurs de NanoBio.

Un projet d'infrastructures multi sites

NanoBio comprend un projet immobilier multi sites qui permettra d'accueillir un nombre important de chercheurs et accélérera les rencontres nécessaires entre les différentes disciplines (micro et nanotechnologies, chimie, physique, biologie, médecine...). NanoBio prévoit également la création de plusieurs plates-formes technologiques dotées d'équipements de pointe.

NanoBio est soutenu par un investissement de 23 millions d'euros sur 4 ans de la part des collectivités locales : ville de Grenoble, Conseil général de l'Isère, Conseil régional de Rhône-Alpes et Agglomération Grenoble-Alpes-Métropole, cette dernière assure également la maîtrise d'ouvrage du projet.

Annexes

Le CEA, un acteur majeur de la recherche en nanosciences et nanotechnologies

Depuis sa création, en 1945, le CEA s'est intéressé à l'infiniment petit qu'est l'atome et à ses applications. Il étudie les propriétés et possibilités de cette brique élémentaire de la matière dans les trois grands domaines de recherche que sont l'énergie, la Défense et les technologies pour l'information et la santé. L'étude des propriétés les plus intimes de la matière a conduit tout naturellement le CEA vers les nanosciences et les nanotechnologies.



Le CEA est aujourd'hui l'un des acteurs majeurs de la recherche européenne dans ce domaine. Engagé dans la course mondiale à la miniaturisation de l'électronique, il a ainsi établi, en 1999, le record mondial du plus petit transistor (20 nanomètres). Avec l'Institut national polytechnique de Grenoble (INPG), le CEA est à l'origine du premier pôle Minatec®, premier centre européen, et l'un des premiers mondiaux, dédié aux micro-nanotechnologies. Inauguré en juin 2006 à Grenoble, le nouveau pôle s'est doté d'une plateforme d'instruments unique en Europe permettant aux chercheurs de voir, de manipuler et d'étudier les propriétés physiques des nano-objets. Les programmes de recherche de Minatec® s'inscrivent dans la continuité des travaux menés depuis 40 ans par les chercheurs du CEA-Léti (Laboratoire d'Electronique et de Technologies de l'Information) dans le domaine de la microélectronique.

Nanosciences et nanotechnologies au CEA

Aujourd'hui, ce sont près de 1900 chercheurs qui travaillent au CEA à l'échelle du nanomètre (soit un milliardième de mètre). Nanosciences et nanotechnologies constituent un nouveau socle de l'innovation pour chacun des domaines dans lequel travaille le CEA. Les applications potentielles de ces recherches sont innombrables : les nanomatériaux permettront de réaliser des avancées majeures dans les nouvelles technologies de l'énergie (solaire photovoltaïque, piles à combustible, etc.); les puces miniaturisées et intelligentes apporteront de nouvelles fonctionnalités dans l'automobile,

l'aéronautique, les télécommunications, le multimédia grand public, etc. Dans le domaine de la santé, les bénéfices attendus en termes de diagnostic et de traitements sont considérables.

- **Nanosciences** : les recherches en nanosciences reposent sur un large éventail d'experts en physique, chimie et biologie qui travaillent ensemble sur la compréhension de phénomènes mettant en jeu des structures d'objets à l'échelle nanométrique. Elles couvrent à la fois les propriétés de matière, mais aussi les procédés d'assemblage et de fabrication. Au CEA, elles sont menées au sein de la Direction des Sciences de la Matière (DSM), principalement au DRECAM (Département de Recherche sur les États Condensés, les Atomes et les Molécules) à Saclay et au DRFMC (Département de Recherche Fondamentale sur la Matière Condensée) à Grenoble.
- **Nanotechnologies** : elles regroupent l'ensemble des savoir-faire qui permettent de travailler à l'échelle moléculaire ainsi que les nouveaux systèmes ou matériaux qui exploitent les propriétés des nano-objets. C'est au sein de la Direction de la Recherche Technologique (DRT), sur le centre de Grenoble qu'ont lieu ces recherches sur les nanotechnologies :
 - le CEA-Liten (Laboratoire d'Innovation pour les Technologies des Energies nouvelles et des Nanomatériaux) développe des nanomatériaux aux propriétés inédites dans un objectif de transfert vers les industries de la chimie, de l'environnement, de l'énergie, etc... ;
 - le CEA-Léti (Laboratoire d'Electronique et des Technologies de l'Information) repousse les limites de la microélectronique, caractérisée par la fameuse loi de Moore¹⁰, vers les échelles nanométriques. Il développe des nano-composants qui s'adressent principalement au secteur industriel de l'information et de la communication. Au sein de ce dernier, le département des Technologies pour la Biologie et la Santé développe de nouveaux objets en interface avec le vivant en direction des industriels de la santé et des cliniciens, en particulier dans le domaine du diagnostic et de l'imagerie médicale.

¹⁰ Formulée pour la première fois par Gordon E. Moore dans un article de 1965, cette loi postule le doublement annuel des performances des circuits intégrés (mémoires et processeurs), grâce aux progrès de la photolithographie. Moore a revu son estimation en 1975 : le doublement aurait lieu tous les 18 mois et non tous les ans, ce qui correspond tout de même à une croissance très rapide. Cette "loi", fondée sur un constat empirique, s'est révélée étonnamment exacte. La miniaturisation ne devrait cependant pas se poursuivre indéfiniment. Lorsque les transistors atteindront une vingtaine de nanomètres, des effets « parasites » commenceront à se manifester et à perturber leur fonctionnement. Cette limite physique devrait être atteinte vers 2015 – 2020.

La multidisciplinarité au service de l'innovation

La frontière entre nanosciences et nanotechnologies n'est pas toujours parfaitement nette : la recherche fondamentale a besoin d'outils technologiques pour fabriquer et mesurer les objets étudiés ; la recherche technologique pose des problèmes fondamentaux aux chercheurs. Le va-et-vient est donc constant entre ces deux champs de recherche. Aussi le CEA a-t-il mis en place un programme transversal « Nanosciences » pour fédérer les compétences des différentes équipes concernées.

Les nanotechnologies facilitent également le rapprochement entre les disciplines scientifiques, donnant naissance à de nouveaux domaines de recherche. Ainsi, le rapprochement des sciences du vivant et des technologies de l'information a ouvert un large potentiel d'applications au service de la biologie et de la santé. Le CEA travaille aujourd'hui sur le développement de nouveaux outils miniaturisés pour le diagnostic et la recherche de nouveaux médicaments : les biopuces, les puces à cellules et les « laboratoires sur puce ».

Le CEA dans le débat

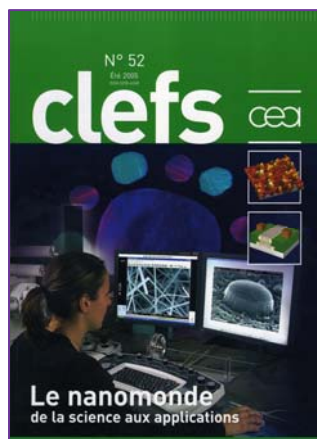
Le CEA est présent, d'une façon générale, dans le débat sur les nanotechnologies. Il est l'instigateur de Bars des sciences où les chercheurs, le temps d'une soirée, partagent leur savoir avec les citoyens.

Les centres du CEA impliqués dans ces recherches organisent différentes rencontres avec le public, en particulier avec les jeunes : ateliers pédagogiques, conférences, débats...

Le CEA répond également à de nombreuses initiatives extérieures pour éclairer le débat :

- consultations de l'Office parlementaire des choix scientifiques et techniques ;
- débats publics organisés par la Metro (agglomération de communes de Grenoble), le conseil régional d'Ile-de-France, la Cité des Sciences et de l'Industrie, le cycle Nanovie, etc... ;
- interventions à la demande des medias ;
- soutien scientifique à l'organisation d'expositions vers le grand public (ex : ExpoNano à la Cité des Sciences et de l'Industrie).

Enfin, la direction de la communication édite régulièrement des documents de vulgarisation sur cette thématique.



Afin de répondre aux questions que se pose aujourd'hui la société vis-à-vis de la science, le CEA a créé, fin 2006, le Laboratoire de recherche sur les sciences de la matière, dirigé par le physicien et philosophe Etienne Klein. Son objectif est de reconnecter l'actualité de la recherche (les nanotechnologies par exemple) avec la société, d'aider les scientifiques à réfléchir à l'impact sociétal de leurs travaux et d'expliquer au public les enjeux des recherches scientifiques.

Les actions du CEA face aux risques potentiels des nanotechnologies

Le CEA, établissement qui fabrique des nano-objets, est amené à protéger son personnel

Le CEA, à des fins de recherche, mène des activités de fabrication, de manipulation, et de caractérisation de nano-objets. A ce titre, il doit assurer la protection des personnels amenés à rentrer en contact avec ces nano-objets (nanoparticules, nanopoudres) et leur environnement. Un principe guide l'action du CEA en matière de prévention des risques professionnels liés aux nanoparticules : en l'absence de réglementation et étant donné les connaissances lacunaires dont on dispose, le CEA fait en sorte de limiter au maximum l'exposition des travailleurs aux nanoparticules. Dans le cadre d'un plan d'action spécifique, associant les équipes de sécurité et les équipes médicales du CEA, toutes les installations pouvant mettre en œuvre des nano-objets ont été répertoriées. Les personnes habilitées à travailler sur ces installations ont elles-mêmes fait l'objet d'une identification.

Tous les laboratoires qui travaillent sur les nanosciences et nanotechnologies ne sont pas concernés de la même façon. Le risque ne présente pas la même nature selon qu'il s'agit :

- *de recherche en nanoélectronique :*

La nanoélectronique est déjà une réalité industrielle ; ses matériaux et procédés de fabrication sont directement dérivés de ceux de la microélectronique.. Or, l'industrie de la microélectronique a, dès les années 90, été pionnière dans la maîtrise du risque de « contamination particulaire¹¹ » et des procédés de fabrication dits « verts ». Le passage progressif de la microélectronique à la nanoélectronique ne génère donc pas de risques spécifiques en termes de santé. Il génère plutôt un débat social sur les risques, en terme de liberté individuelle, que ferait courir un usage abusif de « nano-tags », ces étiquettes électroniques si miniaturisées que leur porteur ignorerait totalement leur présence.

- *de recherche en nanobiotechnologies :*

Dans les activités du CEA, à la frontière entre les biotechnologies et les nanotechnologies, le risque s'apparente au risque existant dans un laboratoire d'analyse médical. En effet, un laboratoire sur puce effectuée, dans un volume réduit et avec un très haut niveau d'automatisation, les mêmes protocoles biologiques que ceux qui sont réalisés dans des tubes à essai par les opérateurs ou les automates des laboratoires d'analyse conventionnels. Le risque consiste donc typiquement dans le contact avec de l'ADN artificiel ou naturel, avec des peptides et des protéines. Aucune étude mettant spécifiquement en œuvre des virus ou des bactéries dangereuses n'est menée au CEA. Les précautions

¹¹ Une simple particule de poussière peut endommager toute une ligne de production de semi-conducteurs. Pour éviter cette « contamination » des salles blanches, les professionnels de la microélectronique ont développé des moyens de R&D et de production parfaitement maîtrisés : automates, filtres à air, production de fluides purs, pressurisation des locaux, etc.

d'usage dans les laboratoires d'analyse médicale pour les tests *in vitro* s'appliquent.

- *de recherche sur la fabrication de nanoparticules :*

Le problème s'apparente au problème de l'amiante. Le personnel doit impérativement être protégé du risque d'ingestion ou d'inhalation de nanoparticules. C'est sur les installations liées à cette activité que les précautions très spécifiques sont prises (limitation des quantités utilisées, ventilation adaptée, port de masques appropriés, sécurisation des procédés industriels de façon à éviter la mise en suspension des nanoparticules...).

Le CEA est appelé, dans sa mission de recherche et au nom du principe de précaution, à éclairer les questions relatives à la toxicité des nanoparticules

En vertu du principe de précaution, le CEA est sollicité, comme d'autres centres de recherche, pour augmenter les connaissances scientifiques concernant, au sens large, la toxicité des nanoparticules.

Il mobilise l'ensemble des disciplines scientifiques présentes pour acquérir des connaissances sur le comportement des nanoparticules au cours de leur cycle de vie et en particulier leur comportement au contact du vivant.

Le CEA est en effet un des rares organismes européens à réunir des chercheurs en sciences du vivant et en recherche technologique. C'est notamment pour cette raison qu'il s'est vu confier l'animation du réseau européen Nano2life.

Des travaux de recherche originaux sont également rendus possibles par le caractère interdisciplinaire des équipes. Par exemple, l'étude de la conformation de protéines enroulées sur des nanotubes (un exemple précis de l'interaction entre un nano-objet et le vivant) associe des experts de biologie et de nanocaractérisation.

Le CEA développe des procédés industriels destinés à réduire les risques de contact avec des nanoparticules

Dans son rôle de fournisseur de solutions technologiques à l'industrie, le CEA Grenoble mène des actions focalisées sur le développement de procédés destinés à réduire les risques tout au long du cycle de vie des nano-objets : fabrication, insertion éventuelle dans des objets macroscopiques, usage, traitement après usage. Le CEA est leader du projet européen Nanosafe 2 qui couvre tous ces aspects.

Parmi les concepts nouveaux introduits pour réduire les risques de contact avec des nanoparticules :

- des procédés de fabrication « en phase liquide » dans lesquels les nanoparticules, hors des équipements, ne quittent jamais le liquide qui leur sert de support, ce qui permet d'annuler le risque d'inhalation ;
- des procédés de traçage de nanoparticules. Il s'agit de marquer les nanoparticules pour assurer, malgré leur taille et leur indiscernabilité naturelle, leur localisation, leur identification, leur comptage.

Nanosafe 2

Ce programme européen, qui implique une vingtaine d'organismes de recherche et d'industriels, a été lancé en 2004. Le CEA est chargé de la coordination de NanoSafe2 qui vise à évaluer et gérer les risques concernant les nanoparticules. Il s'agit de

- mettre en place de nouveaux protocoles de test et des études *in vivo* de manière à approfondir les connaissances toxicologiques dans le domaine ;
- assurer leur traçabilité avec la mise au point de nanotraceurs (fluorescents par exemple) ;
- développer des technologies de détection, de mesure et de caractérisation des nanoparticules afin de mieux connaître les ambiances de travail ;
- qualifier des équipements de protection et de mesure d'exposition des travailleurs en phase industrielle ;
- sécuriser les procédés industriels de façon à obtenir le produit final sans mise en suspension de nanoparticules au cours du processus de fabrication ;
- faire des propositions aux instances de normalisation internationales, et organiser des formations pour le personnel exposé aux nanomatériaux.