



L'Académie nationale de médecine est l'héritière de l'Académie de chirurgie fondée par Louis XV et de la Société royale de médecine, toutes deux dissoutes à la Révolution. Elle naît à l'initiative du Baron Portal, médecin de Louis XVIII. Ses membres ne sont pas nommés mais élus par leurs pairs. Selon l'ordonnance royale de 1820 : « Cette Académie sera spécialement instituée pour répondre aux demandes du gouvernement sur tout ce qui intéresse la santé publique, et principalement sur les épidémies, les maladies particulières à certains pays, les épizooties, les différents cas de médecine légale, la propagation de la vaccine, l'examen des remèdes nouveaux et des remèdes secrets, tant internes qu'externes, les eaux minérales naturelles ou factices, etc. ... elle s'occupera de tous les objets d'étude ou de recherches qui peuvent contribuer au progrès des différentes branches de l'art de guérir. »

COORDONNÉES

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75006 PARIS
Tél. : 01 42 34 57 70
Fax : 01 40 46 87 55
administration@academie-medecine.fr
<http://www.academie-medecine.fr>

CAHIER D'ACTEUR SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA RÉGULATION DES NANOTECHNOLOGIES

Nano sciences et médecine

C-H. Chouard & E. Milgrom
(Résumé du Rapport et des recommandations de l'Académie nationale de médecine)

Une des caractéristiques du nanomonde est l'apparition, pour certaines substances, de propriétés nouvelles, notamment biologiques, à mesure que leur taille diminue. De leurs applications sont issus beaucoup des progrès récents de la médecine. Dans ce Cahier, nous appellerons « nano-objets » les structures de taille nanométrique volontairement fabriquées par l'ingéniosité de l'homme. Nous ne traiterons pas des nanoparticules de la pollution environnementale, même quand certaines sont le fruit involontaire de l'activité humaine (voitures, chauffage, etc.).

Les progrès médicaux aux Nanotechnologies

Les Nanosciences, en accroissant les capacités des mémoires informatiques, ont révolutionné les performances de toute l'électronique médicale, implantée ou non. Mais c'est dans la qualité du diagnostic et dans la puissance des traitements que les progrès apportés sont les plus spectaculaires.

Les techniques nanométriques permettent un **diagnostic** rapide, fiable, ultrasensible et peu onéreux, fondé sur les données fournies par un ensemble de plus en plus spécialisé de biopuces et de marqueurs moléculaires. Dans quelques cas, on parvient déjà à un véritable diagnostic biologique individuel : ceci permet de réaliser, dans certaines affections, des traitements hautement spécifiques, tenant

compte des particularités propres à chaque patient. On commence à voir ainsi apparaître ce qui sera peut-être dans le futur une véritable **médecine personnalisée**, tenant de mieux en mieux compte des particularités de chaque individu. En outre, l'imagerie moléculaire, maintenant réalisable chez l'animal, permet de déceler sur un sujet vivant une anomalie cellulaire dans les phases les plus précoces d'une maladie, avant même que celle-ci se traduise par un changement dans la structure des tissus ; même si elle n'a pas encore d'application chez l'homme, notamment sur le plan diagnostique, cette technique accélère considérablement la mise au point des médicaments nouveaux.

L'amélioration de la qualité des **traitements** repose notamment sur le transfert ciblé des médicaments, qui est maintenant possible dans beaucoup d'affections. Le principe de cette « vectorisation » est de fabriquer des médicaments dont la structure physique est nouvelle : par exemple, certains sont constitués d'une capsule nanométrique, qui contient la substance médicamenteuse, et dont, en plus, la surface extérieure est recouverte par une substance qui est attirée par les tissus malades ; au contact de ceux-ci, la capsule se dissout, et le médicament proprement dit s'applique directement sur les lésions, sans diffuser dans l'ensemble de l'organisme. On obtient ainsi une diminution des doses prescrites, une baisse de la toxicité et une meilleure tolérance thérapeutique.

Beaucoup d'autres avancées thérapeutiques récentes sont indirectement dues aux retombées techniques des nanosciences. Citons les stimulateurs cardiaques, sensoriels (implants auditifs), neurologiques (intracérébraux ou périphériques), les biosenseurs pilotant un traitement ou guidant la recherche pharmacologique, la réalisation de caméras digestives ou montées sur cathéters, etc. Et puis, la médecine, comme l'ensemble de notre quotidien, commence à bénéficier presque à son insu de la convergence des nanosciences avec les **techniques de l'information** et des **sciences cognitives** : pour un amputé du bras, par exemple, la télécommande par la pensée du patient d'une prothèse robotisée est maintenant possible.

Cette convergence permet d'espérer parvenir à traiter les déficiences physiques et sensorielles de l'être humain.

Les risques éventuels des Nano-Technologies pour la santé de l'homme

Comme toute invention humaine, les nano-technologies présentent un revers : celui de leurs risques potentiels, qui impliquent beaucoup de vigilance. Il appartient aux médecins de se préoccuper aussi bien des **risques environnementaux** potentiels auxquels les nonanoobjets pourraient exposer la population (notamment par la dispersion non contrôlée des produits usagés), que des risques éventuels encourus, bien sûr par le patient qui en bénéficie, mais aussi par les **personnels des entreprises**, qui fabriquent ou utilisent des nano-objets dans leurs procédures industrielles. La médecine du Travail est particulièrement concernée dans la prévention de ces risques et la veille sanitaire concernant leurs effets éventuels.

Cependant, si les recherches dans le domaine des nanosciences sont mondiales et intenses, les études sur les risques éventuels de ces nouvelles technologies et de

leurs conséquences font partie de la plupart des programmes scientifiques en cours, justement en raison des expériences passées et de l'obligation de précaution. Il est remarquable que le développement des nanotechnologies, pendant ces vingt dernières années, se soit fait progressivement et sans accident majeur.

Comme c'est le cas pour toutes les substances, la toxicité des nanomatériaux dépend en grande partie de leurs concentrations. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, les effets délétères de la nanoindustrie, qui déjà prend les plus grandes précautions, apparaissent moins probables que ceux des nano particules issues de la pollution environnementale, et ceci pour plusieurs raisons :

- 1/ On en prévient aujourd'hui les risques les plus vraisemblables, en raison justement de l'expérience acquise, d'une part en matière de pollution atmosphérique, et d'autre part à propos de l'amiante. Cette expérience est largement mise à profit dans la fabrication des nanomatériaux, notamment des tubes de carbone, bien qu'il n'existe encore pour la nano-industrie aucune réglementation particulière.
- 2/ De plus, la fabrication de ces nanomatériaux implique, en elle-même, afin d'éviter toute nano-souillure, l'emploi presque généralisé de salles blanches.
- 3/ C'est pourquoi la manipulation des nanomatériaux par leurs constructeurs et leurs utilisateurs expose normalement ceux-ci à des doses particulièrement faibles.
- 4/ Quant à l'administration à l'homme de nano-objets, elle est soumise à la contraignante réglementation de la mise sur le marché des médicaments et des matériaux implantés, impliquant des essais expérimentaux et cliniques approfondis, ce qui en a jusqu'à présent sécurisé l'emploi.

Mais si on dispose de travaux nombreux concernant les dangers des nanoparticules de la pollution environnementale, en revanche on ne dispose que de peu d'études animales évaluant ceux des nano-objets manufacturés, notamment à long terme. Pourquoi actuellement sait-on si

peu de choses sur la réalité et les mécanismes de cette toxicité redoutée pour l'ensemble des objets nés des nanotechnologies ?

Essentiellement pour deux raisons :

1/ Cette activité est récente, moins de vingt ans. Elle est restée longtemps très réduite, cantonnée dans les laboratoires de recherches fondamentales et appliquées. Son développement industriel n'a vraiment débuté qu'avec le siècle. C'est pourquoi, à moins d'une très forte dangerosité, la possibilité de voir apparaître rapidement des effets adverses insoupçonnés est faible.

2/ La multiplicité des métrologies nécessaires pour les nano-objets a rendu difficile jusqu'ici **la définition de l'ordre des priorités des recherches**. On ne dispose que d'études fragmentées, sans conceptualisation d'ensemble. Car ces risques sont sûrement différents suivant les propriétés physiques, chimiques et biologiques des nano-objets, leur concentration, leur mode d'utilisation, leur durée de vie et leur mode de dégradation dans l'environnement.

Pour chaque nano-objet, il faudra disposer d'un dossier toxicologique complet, car aucune généralisation n'est, à l'heure actuelle, possible à partir des données obtenues avec des particules semblables mais non identiques.

La plupart des textes nécessaires sont encore en gestation, en grande partie parce qu'une métrologie adaptée à la toxicité effective doit d'abord être définie : des puces métrologiques pourraient être capables de le faire ; mais elles sont encore à construire !

En outre, pour chaque nano-objet doivent être bien connus :

- > Son cycle de vie, afin d'assurer l'élimination des déchets de fabrication et de l'usure à long terme du produit ;
- > Les mécanismes et les effets de sa toxicité biologique et écologique ;
- > Les protocoles de confinement, piégeage et destruction qui lui sont propres. Si bien qu'il est possible que, pour chaque produit manufacturé, **une réglementation**

spécifique, qui tienne compte de ses particularités, soit dans l'avenir finalement nécessaire.

On comprend ainsi les raisons du retard pris par la mise en place des textes propres aux nano-objets et relatifs à la protection de l'homme et de son environnement, dont l'absence a été l'un des griefs formulés par les opposants aux nanotechnologies. Cependant, la récente application de la procédure européenne REACH aux nanotubes de carbone montre que, au niveau aussi bien national qu'international, l'établissement d'une réglementation particulière est maintenant en marche.

Néanmoins devront être évitées les erreurs suivantes :

- > Vouloir traiter toutes les nanoparticules (même celles déjà présentes naturellement dans l'environnement, ou résultant de l'activité humaine) ;
- > Être dans une logique binaire (interdiction ou absence totale de précaution) ;
- > Mettre en place systématiquement un moratoire.

C'est là où l'application du principe de précaution, inscrit dans la Constitution, doit tenir compte de toutes ses particularités¹.

En médecine, les Nanosciences posent des problèmes éthiques nouveaux

Comme en toute activité médicale, l'éthique est omniprésente dans les applications des nanotechnologies au domaine de la santé. Les recommandations qui s'y rapportent ont été récemment explicitées dans l'avis 96 du Comité Consultatif National d'Éthique du 01.02.07. Dans ce Rapport, on retrouve leur application soigneuse d'abord à propos de la hiérarchisation forcément ciblée de la recherche biologique fondamentale, tant ce nouveau domaine apparaît immense. On retrouve aussi cette attitude éthique à propos de la nécessité d'une métrologie nouvelle générant une réglementation évolutive, toutes

1. Précisées dans la loi Barnier du 2 février 1995 relative au renforcement de la protection de l'environnement.

deux à l'échelle internationale. Il en est de même pour tout ce qui concerne l'information des patients, la traçabilité des substances, la vigilance sanitaire, la médecine du travail et la protection de l'environnement.

Deux problèmes nouveaux doivent être soulignés :

Le premier est lié à la **définition biologique de chaque individu** qui permettra de le soigner au mieux. Mais il serait inadmissible que ces informations personnelles de nature privée risquent d'être communiquées, tant aux autorités de l'Etat qu'à l'ensemble des membres de la société. C'est pourquoi, l'efficacité des procédures qui assurent la protection de ces éléments doit être régulièrement vérifiée, et c'est justement parce qu'elle l'est aujourd'hui, que ces risques de dérive sont en pratique bien maîtrisés.

Par ailleurs est-il bon ou dangereux pour la santé d'un individu qu'il soit **informé de ses propres caractéristiques biologiques** ? Cette question va vite se poser. Car ces informations permettent de prévoir l'avenir et celui de notre descendance. Certes, c'est avec une probabilité qui est mal connue ; mais surtout, cette probabilité est difficilement appréciable sans une solide culture biologique.

Par ailleurs, le risque de nouvelles tentatives d'eugénisme doit toujours être redouté afin d'être rapidement combattu, même s'il a toujours existé, quel que soit le niveau technique de l'humanité.

Pour toutes ces raisons, il importe que :

- 1/ Les programmes de recherches fondamentales sur les actions biologiques des nano-objets soient amplifiés, mais surtout que des projets prioritaires puissent être pragmatiquement décidés en urgence, en fonction de l'apparition éventuelle de constatations inquiétantes pour la santé publique.
- 2/ La directive européenne R.E.A.C.H., soit très vite adaptée aux installations industrielles concernées par les nanoparticules et les nanotechnolo-

gies, et qu'en attendant, au moins en France, la Médecine du Travail obtienne dans ce domaine des textes et des moyens lui permettant de remplir sa mission. Cette réglementation particulière devra être très régulièrement révisée, pour tenir compte de l'actualisation des connaissances sur ces substances.

- 3/ Les résultats obtenus par les médecins du travail en charge de l'application de la réglementation actuelle aux industries utilisant ou fabriquant des nano-objets soient **centralisés**, et que sans attendre soit instaurée **une veille sanitaire renforcée** propre aux nano particules non biodégradables, notamment les nanotubes de carbone.
- 4/ Soient mises au point très rapidement les métrologies multiples adaptées à chaque produit issu des nanotechnologies, et que, en attendant, le choix des études de toxicité se fasse en tenant compte des observations des médecins du travail.
- 5/ Lors de l'autorisation de la mise sur le marché d'un nanomédicament, un principe actif déjà autorisé soit considéré comme un médicament entièrement nouveau, susceptible d'une toxicité différente, s'il est porté par un « cargo » différent.
- 6/ Si des complications sanitaires, actuellement peu probables, devaient malgré tout survenir, le public en soit informé par la communauté médicale, quelles que soient les considérations économiques ou politiques. La confiance de la population en dépend.

