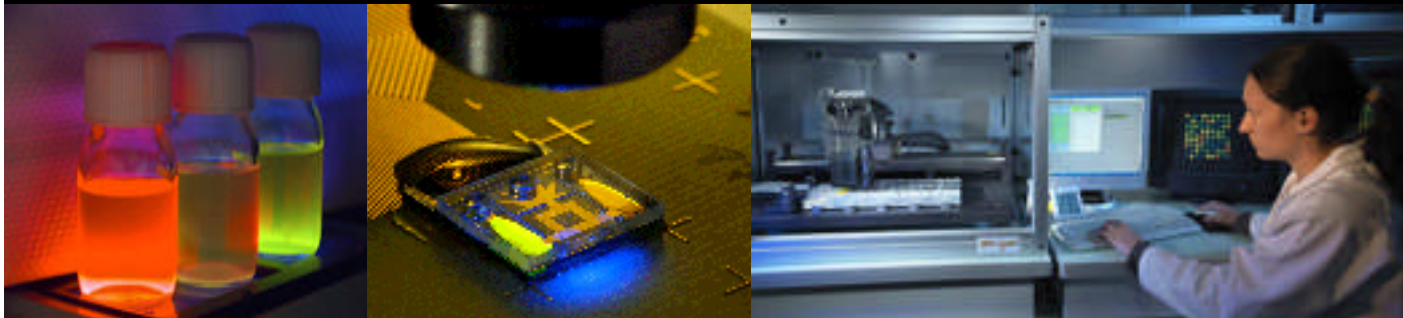




DOSSIER DE PRESSE



Les nanobiotechnologies pour la santé : les avancées du pôle grenoblois

Congrès Nanobioeurope, CEA-Grenoble, 16 juin 2009

CONTACTS PRESSE : CEA / Service Information-Media

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

Les nanobiotechnologies pour la santé : les avancées du pôle grenoblois

3 Introduction

4 Les nanobiotechnologies au service de la santé au CEA

- 4 Des outils d'analyse, de diagnostic et de traitement plus performants
- 13 Des collaborations vitales

15 Nanobio, le pôle technologique grenoblois pour la Biologie et la Santé

- 15 Une mise en réseau des acteurs grenoblois
- 15 Un projet d'infrastructures multi sites

16 Annexes

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

- 18 Nanosciences et nanotechnologies au CEA
- 19 La multidisciplinarité au service de l'innovation
- 20 Le CEA dans le débat

21 Les actions du CEA face aux risques potentiels des nanotechnologies

- 21 Le CEA, établissement qui fabrique des nano-objets, est amené à protéger son personnel
- 22 Le CEA est appelé, au nom du principe de précaution, à éclairer les questions relatives à la toxicité des nanoparticules
- 23 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 dépose 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 les tissus, les cellules, voire les molécules. Une discipline nouvelle a donc vu le jour qui utilise les micro et nanotechnologies dans un but médical avec des applications comme 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 médical, 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.

Rassemblant plus de 240 chercheurs et ayant initié, en 2003, le projet grenoblois NanoBio le CEA-Grenoble s'affirme comme un acteur majeur et responsable de la recherche européenne en nanobiotechnologies. D'autre part, Minatec, qui concentre des équipes de l'Institut National de Physique de Grenoble, le CEA-Léti, et les industriels bénéficie d'une notoriété internationale, le plaçant au cœur des enjeux de recherches sur les micro et nanotechnologies en Europe.

Le congrès NanobioEurope déjà organisé au CEA de Grenoble en 2006, est un congrès généraliste issu d'une coopération franco-allemande au sein du réseau d'excellence Nano2Life. Il présente, *via* des conférences et des posters les développements les plus récents à l'international dans le domaine des nanobiotechnologies, en majorité appliquées à la santé.

Ce dossier présente les principaux programmes de recherche du CEA-Grenoble 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);
- Raymond Campagnolo – Responsable du programme dispositifs médicaux (CEA-Léti)
- Xavier Gidrol - Directeur du laboratoire Biopuces (CEA-IRTSV)
- Thierry Livache - Responsable du groupe Chimie de la Reconnaissance et Etudes des Assemblages Biologiques (INAC)

Les nanobiotechnologies 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 pour la santé.

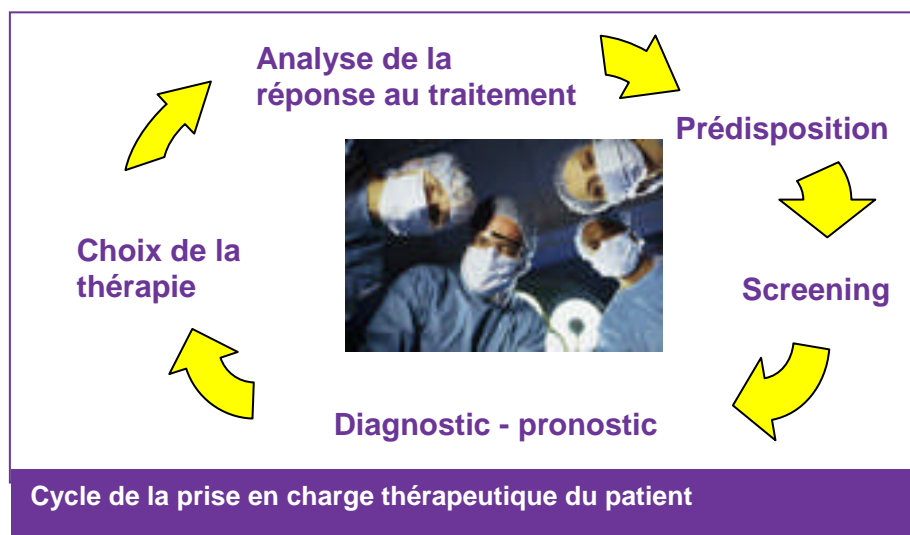
Un portefeuille de brevets important

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 poursuit une politique active de protection de sa propriété intellectuelle.

Le portefeuille des brevets en nanobiotechnologies développés par le CEA comporte aujourd'hui 138 brevets prioritaires.

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.

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'obtenir une information plus rapidement et d'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).

Les biopuces ou microarrays pour le diagnostic *in vitro*

Les microarrays sont des puces constituées 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. Ils analysent des échantillons cellulaires (présence d'un gène ou d'une protéine spécifique, d'une pathologie telle que le cancer par exemple, analyse des propriétés physico-chimiques, etc).

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).

Ils servent essentiellement à mesurer le niveau d'expression de centaines, voire de milliers de gènes. Ils permettent 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 l'identifier génétiquement et de choisir le traitement le plus efficace.

Pour le cancer, il est possible de rechercher les facteurs génétiques liés à un risque important d'apparition de la maladie.

Cela permet 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.

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, c'est-à-dire intégrant des cellules vivantes.

Ces *cell-on-chips* permettront des analyses biomédicales à la fois à grande échelle et au niveau de la cellule unique.

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

Le CEA a coordonné le projet européen ToxDrop du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2006.

Ce projet est 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 est à présent utilisé pour tester l'impact des nanoparticules sur le devenir cellulaire.

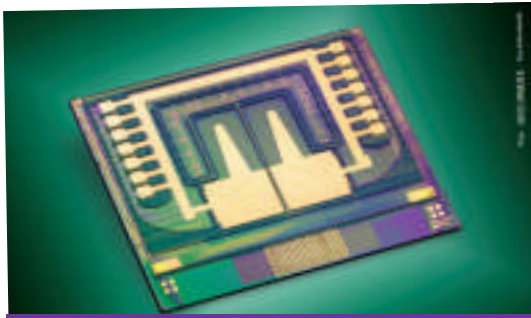
La microfluidique pour des applications *in vitro* et *in vivo*

La microfluidique est une technique visant à maîtriser le transport et la manipulation de nanolitres³ de fluides dans des canaux miniaturisés.

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.

La difficulté réside dans le changement de comportement de ces fluides à ces échelles, qui nécessite des recherches approfondies, notamment en modélisation, avant de concevoir un tel microsystème.

³ Un nanolitre correspond à 10⁻⁹ litre



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

Smart Drop détecte et analyse les pathogènes dans l'air

Détecter la présence d'agents pathogènes est une chose. Mais quantifier leur concentration dans un échantillon en est une autre. Dans le cadre du programme NRBC, les équipes du centre CEA de Grenoble développent un dispositif logé sur une puce de 4 cm² qui analyse l'ADN des pathogènes présents dans un échantillon d'air ou d'eau de 10 millilitres. L'analyse est réalisée en deux étapes : un premier module purifie cet ADN et le concentre dans une gouttelette de 10 microlitres, tandis qu'un second procède à une PCR après division du micro-échantillon en une dizaine de microgouttes. Dans chacune d'elles est déposé un réactif spécifique. Si le marqueur d'un réactif devient fluorescent, c'est qu'un agent pathogène recherché est détecté. Le signal lumineux est alors analysé pour quantification : plus le signal apparaît vite et plus la concentration d'un agent dans l'échantillon est importante. La multidétection et la quantification proposées par Smart Drop permettent aussi d'assurer le suivi d'une décontamination : il suffira de déposer cette balise à intervalles réguliers pour mesurer dans le temps la décroissance des contaminants.

Le projet est en cours d'industrialisation et devrait être mis sur le marché d'ici deux ans.

L'encapsulation micro-fluidique pour le traitement du diabète de type 1

Le CEA de Grenoble a mis au point en 2009 un nouveau procédé d'encapsulation microfluidique.

Cette technologie trouve des applications notamment dans le traitement du diabète de type 1. L'idée : encapsuler des cellules pancréatiques ou des îlots de Langerhans⁴ en microsystème à des fins de transplantation.

Les solutions jusqu'à présent disponibles pour réguler la glycémie reposent sur un traitement par injection sous-cutanée d'insuline ou une transplantation de pancréas accompagnée d'un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe. L'encapsulation offre une alternative à ces techniques.

Le procédé utilise une capsule en polymère biocompatible qui enrobe les cellules à transplanter. L'enjeu de la biocompatibilité : assurer une barrière physique entre les îlots et les cellules du système immunitaire à l'extérieur. Et éviter ainsi l'activation de celui-ci.

⁴ Les îlots de Langerhans sont des cellules endocrines (produisant des hormones) du pancréas regroupées en îlots disséminés. Ces îlots furent découverts en 1868 par le biologiste allemand Paul Langerhans (1847-1888). Les îlots de Langerhans représentent environ 1 à 2% de la masse du pancréas, soit 1 à 1,5 grammes. Un adulte possède entre 750 000 et 1 500 000 îlots, la plupart situés à l'arrière du pancréas. D'une taille comprise entre 50 et 900 µm, l'îlot est ainsi constitué de quelques cellules pour les plus petits îlots, et d'environ 5000 cellules pour les plus grands.

Alors que les trois méthodes d'encapsulation existantes bloquent sur le problème de l'automatisation, l'alternative par micro-fluidique permet elle de le dépasser. Le débit de production avec une telle technique est plus faible mais permet en revanche l'automatisation. Une solution pertinente serait l'utilisation de plusieurs systèmes micro-fluidiques en parallèle.

Concernant l'aspect optimisation du traitement des diabétiques, le couplage de la transplantation d'îlots encapsulés et d'injection d'insuline permettrait de supprimer les pics d'hypo et hyperglycémie.

Au-delà de l'application pour le diabète, la technologie peut potentiellement être déclinée pour encapsuler toute cellule sécrétrice d'une hormone d'intérêt, telle la cellule PC12 productrice de dopamine et suggérant une application dans la maladie de Parkinson.

Les laboratoires sur puce optimisent les analyses *in vitro*

À 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 promues 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 consiste à 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.

In Check diagnostique les maladies infectieuses telles que la grippe aviaire

Le CEA-Léti a développé avec la société ST Microelectronics la plate-forme In-Chek, qui permet de détecter plusieurs types de virus grippaux dont le virus **H5N1** et **H1N1** 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 PCR⁵, suivi d'une hybridation⁶ sur une puce à ADN. Une analyse qui nécessitait auparavant plusieurs jours. Un gain de temps précieux pour prévenir le développement d'une pandémie.

⁵ 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).

⁶ 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.

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

L'imagerie moléculaire est précisément capable de mettre en évidence la sur-expression ou la sous-expression de gènes perturbateurs (protéines résultantes) pouvant être à l'origine de la survenue de tumeurs 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, de façon non invasive, 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.



Nanocristaux de CdSe (Cadmium Sélénium) de tailles différentes sous lumière UV utilisés en imagerie fluorescente optique
© Artechnique/CEA

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 optique⁷ 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 valorisation des dispositifs d'imagerie moléculaire : la société Fluoptics®

Fluoptics® est une start-up créée en février 2009 à l'initiative du CEA et de ses partenaires (CNRS / Université Joseph Fourier à Grenoble). Elle propose une technologie d'imagerie qui révèle par fluorescence toutes les extensions tumorales, même celles d'une taille inférieure au millimètre, permettant au chirurgien de n'en rater aucune.

Le traceur utilisé par Fluoptics® a la capacité de se lier spécifiquement aux cellules cancéreuses et d'émettre de la fluorescence sous infrarouge. L'innovation de la start-up réside aussi dans le détecteur portable développé au sein du CEA de Grenoble. Il s'installe au sein du bloc opératoire.

Les tests réalisés par des chirurgiens sur des rongeurs et des modèles animaux sont concluants : cet outil permet de mieux détecter les métastases à l'œil nu.

Avant les essais sur l'homme programmés à l'horizon 2011, Fluoptics® doit industrialiser le lecteur, obtenir une certification des autorités réglementaires et financer les tests de toxicité du traceur. Afin de financer son développement, la société réalise actuellement une première levée de fonds.

⁷ 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...).

L'utilisation d'électrodes nanostructurées dans le dispositif NeuroLink pour enregistrer *in vivo* l'activité cérébrale

Les déficits neurologiques moteurs (notamment posttraumatiques) ou sensoriels (vision, audition) peuvent être compensés par des neuroprothèses. Celles-ci nécessitent l'acquisition des signaux neuronaux à l'aide d'électrodes biocompatibles et le traitement des informations grâce à des dispositifs électroniques miniaturisés pour piloter les neuroprothèses.



Un des enjeux actuels en Neurosciences est de pouvoir enregistrer *in-vivo* les activités de groupes de neurones avec une qualité de signal stable dans le temps. Le projet NeuroLink entend répondre à cette attente. Il vise à développer des réseaux d'électrodes souples et nanostructurées, placées en surface du cortex, sous le crâne pour enregistrer l'activité cérébrale.

L'acquisition de ces signaux bioélectriques de qualité constitue une brique technologique essentielle pour la construction d'une interface cerveau-dispositif. Les informations obtenues permettront la commande d'un système externe. Ce projet bénéficie d'un soutien de l'ANR-PNANO et du pôle Minalogic.

La délivrance ciblée 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 permettent 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.

S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques et sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères par

exemple), la recherche galénique⁸ 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 pour transporter les médicaments

Dans le cadre d'une collaboration avec le CNRS – unité dirigée par le Professeur Bibette, le centre CEA de Grenoble 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.

Des collaborations vitales

Le CEA développe toutes ces technologies au travers des collaborations ou des partenariats solides. Ces coopérations peuvent concerner la recherche amont, avec le milieu académique, 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 de Grenoble travaille notamment en collaboration avec les industriels tels que Trixell, Philips Medical, Siemens Medical, Thales, ST Microélectronique, Biomerieux, Sanofi-Pasteur et des partenaires académiques européens (organismes de recherche, universités...), comme, à Grenoble, avec l'Université Joseph Fourier, l'INPG, l'UJF et le CNRS⁹.

La recherche sur les nanobiotechnologies menée par le CEA de Grenoble se situe entre la recherche fondamentale et la Recherche & Développement 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.

⁸ 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...

⁹ Par exemple la collaboration intitulée *Particules Interfaces Microfluidiques (PMI)* concentrée sur les recherches en microfluidique avec l'INPG, l'UJF et le CNRS.

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 1 : 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.

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

Initié en 2001 par le CEA de 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 de Grenoble, 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 permettant d'accueillir un nombre important de chercheurs et accélère 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'Energie, 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 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.

Le CEA est également au cœur du dispositif « Nanotechs » Nano-Innov lancé le 5 mai dernier par le ministère de la Recherche.

Visant à mettre en place une stratégie d'innovation dans les nanotechnologies, ce plan doit permettre de donner à l'industrie française les moyens de réussir le virage des nanotechnologies tout en renforçant la capacité des scientifiques à comprendre les propriétés les plus intimes de la matière et à en déduire les applications possibles. Soixante-dix millions sont consacrés à ce plan.

Le plan repose notamment sur la création de centres d'intégration des

nanotechnologies, à Grenoble, Saclay et Toulouse, où la recherche fondamentale et la recherche technologique travailleront avec les entreprises, pour déposer des brevets, mettre au point des technologies, créer des produits.

Le plan « Nanotech » Nano-Innov s'est donné des objectifs à cinq ans. Le nombre de brevets devra être multiplié par 3 ou 4 avec 360 dépôts supplémentaires par an.

Côté formation, un master spécialisé est en cours de création dans les sept établissements engagés dans le plan. Ils visent des promotions de 100 étudiants.

Le CEA est directement concerné par cet effort, les sites de Saclay et Grenoble concentrant l'ensemble de ses recherches en nanosciences et en nanotechnologies.

En particulier, quarante-six millions d'euros seront consacrés à la construction du centre d'intégration de Saclay sous la maîtrise d'ouvrage du CEA.

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 à l'INAC (Institut Nanosciences et cryogénie) à Saclay et 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.

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.

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.

Le CEA dans le débat

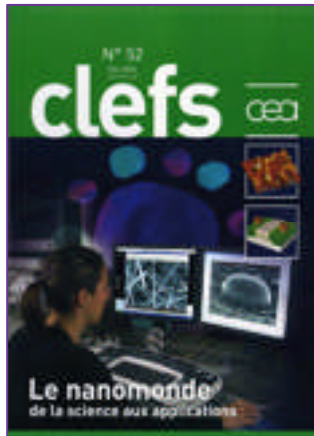
Le CEA est présent, d'une façon générale, dans le débat sur les nanotechnologies. Il est l'instigateur de Bars des sciences où les chercheurs, le temps d'une soirée, partagent leur savoir avec les citoyens.

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 en 2007).

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.

Un débat public en 2009

Suite aux engagements pris par l'Etat dans le cadre du Grenelle de l'environnement, un débat public national sur les nanotechnologies sera organisé durant le second semestre 2009.

Acteur majeur de la recherche et de développement de ces technologies en France, le CEA entend y contribuer afin d'éclairer les parties prenantes en amont des prises de décisions et de contribuer ainsi à un développement raisonné et responsable des nanotechnologies.

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 et met en œuvre le principe de précaution.

Dans ce cadre, les équipes de sécurité et les équipes médicales du CEA mènent des actions :

- d'identification de toutes les installations pouvant mettre en œuvre des nano objets ;
- de réalisation d'études de poste visant à limiter au maximum l'exposition potentielle des opérateurs notamment lors de phases présentant un risque spécifique ;
- de sécurisation des équipements de travail par la mise en place de barrières de protection collectives ou individuelles ;
- de formation des opérateurs au poste de travail ;
- de traçabilité des expositions potentielles et résiduelles des opérateurs identifiés et habilités à travailler sur les postes, dans les dossiers médicaux à des fins de suivi médical adapté et par des mesures aux postes de travail ;
- de gestion sécurisée des déchets issus des postes de travail ;
- de prévention dans les phases de transport notamment quand elles sont réalisées sur la voie publique

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 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, 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.

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.

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 de 2004 à 2008.

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 de 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 2005.

Le CEA est chargé de la coordination de NanoSafe2 qui vise à évaluer et gérer les risques concernant les nanoparticules. Il s'agit de

- 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 ;
- 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) ;
- sécuriser les procédés industriels de façon à obtenir le produit final sans mise en suspension dans l'environnement de nanoparticules au cours du processus de fabrication ;
- faire des propositions aux instances de normalisation internationales, et organiser des formations pour le personnel travaillant sur les nanomatériaux.