



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

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est le seul organisme public de recherche français entièrement dédié à la santé humaine.

Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies des plus fréquentes aux plus rares, à travers leurs travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations.

### COORDONNÉES

INSERM  
101 rue de Tolbiac  
75654 Paris cedex 13  
Tél. : 01 44 23 60 00

### CONTACTS

**Jacques Grassi**  
Directeur de l'Institut thématique  
« Technologies pour la santé »

**Gérard Bréart**  
Directeur de l'Institut thématique  
« Santé publique »

**Dominique Donnet-Kamel**  
Département de l'information  
scientifique  
et de la communication  
de l'Inserm

### Les nanoparticules, impacts et applications à la santé

Conçues dès leur origine dans un étroit partenariat avec les autres établissements de recherche publics et privés et les hôpitaux, les recherches menées à l'Inserm ont pour objectif la santé humaine. Appliquées à la santé, les nanotechnologies représentent une des voies majeures de progrès pour le diagnostic, la thérapeutique ou encore la médecine régénératrice. Cependant, leur développement exige une évaluation fine de leur toxicité éventuelle dans les organismes vivants. Aussi, les activités de l'Inserm liées aux nanotechnologies se structurent-elles selon ces deux orientations :

- > **Le développement d'applications médicales** selon un spectre très large : découverte de marqueurs biologiques, développement de tests de diagnostic précoces et robustes, nouvelles stratégies thérapeutiques, meilleur ciblage de médicaments, biomatériaux pour la médecine régénératrice ou encore dispositifs implantés (stents cardiaques, pompe à insuline, enregistrement et stimulation de neurones ...)
- > **La toxicologie des nanoparticules** afin de mieux comprendre et analyser, dès les premières phases de conception, la biocompatibilité et les éventuels effets toxiques de ces particules. Ces analyses reposent sur le développement d'outils appropriés.

L'ensemble de ces recherches se caractérise par une très grande multidisciplinarité et concernent une dizaine d'équipes Inserm.

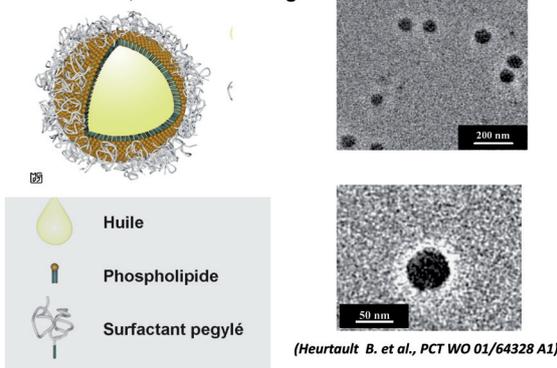
### Les nanotechnologies au service de la santé

#### La miniaturisation des analyses et les perspectives offertes par les nanoparticules dans le domaine du diagnostic et de la médecine personnalisée

La détection plus précoce d'une maladie et la caractérisation de cibles adaptées au traitement de chaque patient constituent des enjeux prioritaires pour la recherche médicale en cancérologie ou dans le domaine des maladies neurodégénératives. Dans cette perspective, l'utilisation de nanoparticules innovantes couplées à des systèmes miniaturisés apporte des solutions performantes à ces problèmes de santé publique dans des domaines allant de l'analyse des processus pathologique à l'imagerie médicale. Ces recherches sont menées au sein de l'Unité U836 à l'Institut des neurosciences de Grenoble en lien étroit avec l'Université Joseph Fourier et le CEA qui conçoit, développe et valide cliniquement ces nouveaux dispositifs médicaux sensibles et doués de fonctions complexes. Cette équipe est partie prenante du futur centre Clinatex.

Par ailleurs, les impacts éthiques liés au passage d'une médecine « macroscopique » anatomique à une véritable nanomédecine appréhendant la maladie aux niveaux nanométriques, est prise en compte.

**Nano capsules lipidiques  
Inserm U646, université d'Angers**



**Cibler la délivrance d'un médicament :  
les perspectives offertes  
par la synthèse de vecteurs organisés  
à l'échelle du nanomètre.**

La conception de vecteurs dits colloïdaux c'est-à-dire contenant en suspension des particules suffisamment petites (à l'échelle du nano ou du micromètre) pour que le mélange soit homogène, ouvre des perspectives intéressantes pour améliorer l'adressage de médicaments vers leur cible pharmacologique.

L'U646 (Inserm, Université d'Angers) réalise, depuis la conception jusqu'à l'évaluation préclinique, de tels vecteurs. Les applications cliniques qui en sont issues sont ensuite directement prises en charge par les services hospitaliers du CHU d'Angers (Services de Neurochirurgie ou de Pneumologie).

A titre d'exemple, cette unité a récemment développé une nouvelle génération de vecteurs biomimétiques, les nanocapsules lipidiques (NCL) ayant une structure proche des lipoprotéines du vivant. Les excipients choisis dans leur formulation étant tous approuvés par la FDA, les NCL constituent des particules biocompatibles et biodégradables, dont la facilité et la rapidité de formulation en l'absence de tout solvant organique, constituent des avantages majeurs face à d'autres vecteurs de médicament comparables. L'unité s'attache à présent à démontrer l'intérêt thérapeutique de l'administration systémique et locale de

ces nano médicaments dans le domaine de la cancérologie, en particulier dans le glioblastome, l'hépatocarcinome cellulaire et les cancers broncho-pulmonaires.

L'U892, Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers associé à l'Université de Nantes, vise quant à elle à utiliser des nanoparticules ou des nanocapsules afin d'améliorer les techniques de ciblage des radiothérapies. Ainsi par exemple, le lipiodiol, permet de vectoriser l'iode 131 dans les cellules cancéreuses du foie. Par ailleurs, le couplage radio-éléments, nanoparticules et anticorps permet d'envisager de nouvelles approches en radio-immunothérapie en particulier pour le traitement de cancers disséminés. Enfin, l'utilisation de nanoparticules ou nanocapsules contenant certains radionucléides permet de générer in vivo et in situ, dans les cellules cancéreuses, des particules radioactives secondaires capables d'émettre un rayonnement alpha très efficace d'un point de vue thérapeutique.

**Gènes médicaments :  
les nanoparticules offrent la possibilité  
d'une meilleure efficacité.**

Les gènes médicament constituent une approche thérapeutique prometteuse pour le traitement d'un certains nombres de maladies héréditaires ou acquises. Elle repose sur la capacité à adresser les acides nucléiques constitutifs d'un gène au sein d'une cellule pour permettre la production locale ou systémique de protéines déficientes, manquantes ou bénéfiques ou au contraire empêcher la synthèse de protéines particulières impliquées dans la maladie. Le bénéfice thérapeutique potentiel de cette délivrance d'acides nucléiques a depuis longtemps été clairement établi. Cependant, les vecteurs permettant de conduire ces gènes médicaments aux seins de cellules demandent à être améliorés tant en termes d'efficacité que de sécurité. Les vecteurs synthétiques organisés à l'échelle du nanomètre ouvrent de nouvelles perspectives du fait de leur efficacité accrue, de leur faible toxicité et de la quasi absence de réponse immunitaire.

Les travaux, menés au sein de l'Institut du Thorax (U915 à Nantes, Inserm, Université de Nantes) visent à identifier de nouvelles classes de vecteurs de synthèse plus surs et capables d'augmenter significativement la délivrance d'un gène médicament. L'U928 au sein de l'Université de la Méditerranée, quant à elle, conçoit et évalue l'efficacité de nano-vecteurs délivrant un gène médicament.

### **Des nanoémetteurs permettant d'imager des molécules biologiques données**

Suivre l'activité de biomolécules données permet d'accéder à des informations essentielles quant à la distribution, la localisation voire l'activité de ces molécules. Dans cette perspective, l'U696 à l'Ecole Polytechnique, développe une nouvelle classe de sonde biologique fluorescente à base de nanoparticules dopées avec des ions lanthanides. Synthétisables directement dans l'eau, avec une fluorescence stable et longue, elles présentent donc de nombreux avantages. Grâce à leurs propriétés originales de luminescence, ces nanoparticules sont utilisées en tant que nano émetteurs pour suivre le déplacement de récepteurs dans la membrane cellulaire, étudier les compartiments de la membrane et comprendre la formation de pores membranaires par des toxines peptidiques en tant que nano sondes pour détecter de façon quantitative dans le temps et dans l'espace la production intracellulaire de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, molécule de signalisation essentielle régulant de nombreux processus cellulaires.

**Nanoparticules et imagerie.** D'autres équipes telle l'U698 (Inserm, Université Paris 13, CHU X. Bichat) travaillent, en lien avec le centre de compétence C'Nano, à la conception, l'évaluation et la validation de nanoparticules magnétiques pour l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la réalisation de nanosondes pour l'imagerie moléculaire.

## **Impact sur la santé des nanoparticules**

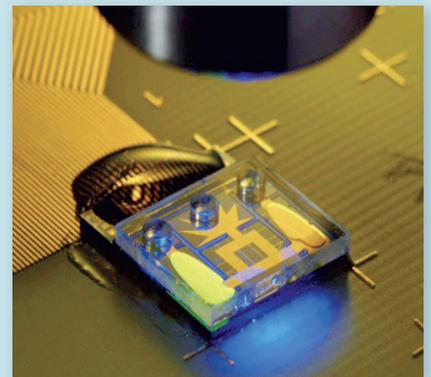
### **Mieux comprendre les interactions entre les cellules et biomatériaux à l'échelle nanométrique.**

Les biomatériaux permettent aujourd'hui de disposer de systèmes capables de suppléer ou de contrôler une fonction déficiente (régénération de tissus, électrostimulation des organes ou structures nerveuses, délivrance contrôlée de médicaments, ...) Cependant, l'utilisation de tels matériaux exige de mieux comprendre et modéliser les interactions entre les cellules et ces biomatériaux. Dans cette perspective, l'Unité U926 (Inserm, Université Reims Champagne Ardennes), conduit une recherche amont dans le but d'améliorer les potentialités de nano-caractérisation des biomatériaux à l'interface tissu hôtes / biomatériaux par microscopie électronique analytique à transmission (MEAT), à l'échelle du dixième de nanomètre.

### **Evaluation des effets toxicologiques et sur la santé humaine des nanoparticules manufacturés**

Les nanoparticules manufacturées sont des matériaux de taille nanométrique (c'est-à-dire pour schématiser de taille inférieure à 100 nm) constitués de particules issues d'un procédé de fabrication spécifique.

Le développement de ces nanoparticules manufacturées dans le cadre de diverses applications (énergie, chimie,...) nécessite une évaluation fine de leur impact sur la santé humaine en particulier chez les travailleurs directement exposés. Dans cette perspective, l'U955 à l'Université Paris 12 s'intéresse, en relation avec le centre de compétence C'Nano Ile-de-France, aux effets toxicologiques respiratoires des nanoparticules manufacturées (NPM), en utilisant une approche multidisciplinaire, incluant des médecins, biologistes, physiciens et chimistes. Des travaux de recherche



*Un laboratoire sur puce pour l'analyse ultra-rapide et ultra-sensible des biomarqueurs d'intérêt pathologique U 836, Institut des Neurosciences, Grenoble*

\*La microscopie électronique nécessite de travailler sur des échantillons biologiques refroidis à très basse température

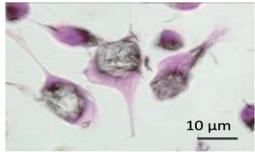
**Observation de macrophages de souris exposés à des nanotubes de carbone pendant 24 heures  
Inserm U955, Université de Créteil**

*Microscopie optique*

Cellules  
contrôle, non  
exposées



Cellules  
exposées aux  
nanotubes de  
carbone



fondamentale (sur cellules isolées et chez l'animal) utilisant des NPM métalliques et carbonées « de référence », sont associés à des travaux de recherche appliquée partant des données obtenues chez des sujets potentiellement exposés à des NPM dans le cadre professionnel. Dans ce dernier cas, l'équipe a commencé à travailler récemment sur le rôle potentiel des NPM dans la survenue d'altérations pulmonaires chez des soudeurs. Les résultats découlant de ces recherches permettront une meilleure connaissance du risque associé à l'exposition à de nanoparticules manufacturées.

En complément de ces démarches de recherche fondamentale et clinique, le Groupement scientifique « Institut de recherche en santé publique » (IReSP) - qui est une composante de l'Institut thématique Santé Publique de l'Inserm - a pris l'initiative en 2008 de réunir un groupe de travail en vue de la mise en place d'un suivi épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux. Le groupe de travail comprend des épidémiologistes, des toxicologues, des médecins du travail, des physico-chimistes et des acteurs du système de prévention des risques au travail. Il devrait rendre ses conclusions au cours du dernier trimestre 2009. L'objectif est clairement de constituer un consortium de recherche et de surveillance à même de mettre sur pied une étude épidémiologique au long cours de surveillance de la santé des personnes exposées aux nanomatériaux du fait de leur activité professionnelle. Le démarrage d'une telle étude répondra aux recommandations issues du rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement (AFSSET) sur les nanoparticules qui recommandait explicitement « d'initier des études épidémiologiques chez les travailleurs, aussi bien chez les utilisateurs que chez les producteurs ».

## SYNTHÈSE

Les travaux de recherches menés dans les domaines des nanosciences et nanotechnologies à l'Inserm s'inscrivent dans le cadre des missions et objectifs de l'Inserm. Elles ont pour but de permettre :

- > une meilleure compréhension du monde vivant rendu possible par le développement de technologies permettant d'accéder à cette échelle d'analyse. Une connaissance approfondie

du fonctionnement et des dysfonctionnements de l'organisme humain permettront de définir de nouvelles stratégies pour une meilleure prise en charge des problèmes de santé.

- > le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques qui tirent parti de la miniaturisation apportée par les nanotechnologies (systèmes implantés ou embarqués) ou des propriétés

physico-chimiques particulières des nano objets.

Par ailleurs, le développement de ces nanoparticules et nano-objets s'accompagne d'une analyse des effets indésirables ou toxiques potentiels qu'ils pourraient générer qu'il s'agisse d'applications destinées au domaine de la santé ou de nanoparticules/nano-objets manufacturés en vue d'autres applications (matériaux, énergie ...).